

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1907

N° 360

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 11 juillet 1907, à 1 heure

PAR

Guy BAGUENIER DESORMEAUX

Contribution à l'étude physiologique

DE

QUELQUES ÉTHERS

Président: M. POUCHET, Professeur.
RAYMOND, Professeur.
Juges: MM. { GILBERT, Professeur.
CARNOT, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS
LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE
JULES ROUSSET
1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1907

FACULTÉ DE MEDECINE, DE PARIS

Doyen

Professeurs

M DEBOVE.
MM

Anatomie

Physiologie

Physique médicale

Chimie organique et chimie minérale.....

Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....

Pathologie et thérapeutique générales

Pathologie médicale.....

Pathologie chirurgicale

Anatomie pathologique.....

Histologie

Opérations et appareils

Pharmacologie et matière médicale

Thérapeutique

Hygiène

Médecine légale.....

Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée

CH. RICHET
GARIEL.
GAUTIER.
BLANCHARD.
BOUCHARD
HUTINEL
BRISAUD
LANNELONGUE.
CORNIL.
.....
SEGOND.
POUCHET
GILBERT.
CHANTEMESSE
THOINOT.
DEJERINE.
ROGER.

Clinique médicale.....

Maladies des Enfants.....

Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale.....

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Clinique des maladies du système nerveux.....

HAYEM
DIEULAFROY
DEBOVE.
LANDOUZY.
GRANCHER
JOFFROY.
GAUCHER.
RAYMOND.
LE DENTU
TERRIER
BERGER.
RECLUS.
DE LAPPERSONNE
ALBARRAN.
PINARD.

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique.....

Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique.....

Clinique chirurgicale infantile

Clinique thérapeutique.....

POZZI.
KIRMISSON
Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM

MM

MM

MM

AUVRAY.
BALTHAZARD.
BRANCA
BEZANÇON
BRINDEAU.
BROCA Andre.
CARNOT.
CLAUDE.
CUNEO.
DEMELIN.

DESGREZ.
DUPRE
DUVAL.
FAURE.
GOSSET.
GOUGET
JEANSELME.
LABBE.
LANGLOIS.
LAUNOIS.

LEGRY.
LEGUEU.
LEPAGE.
MACAIGNE.
MAILLARD.
MARION.
MAUCLAIRE.
MERY.
MORESTIN.
POTOCKI.

PROUST.
RENON.
RICHAUD
RIEFFEL (chef des
Travaux anatomiques.)
TEISSIER.
THIROLOIX
VAQUEZ.
WALLICH.

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

À MES MAÎTRES D'ANGERS ET DE PARIS

ANGERS

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGLUDIC

Directeur de l'École

(Stage)

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT

(Externat)

MONSIEUR LE DOCTEUR MAREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR TESSON

MONSIEUR LE DOCTEUR JAGOT

MONSIEUR LE DOCTEUR MONPROFIT

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT

PARIS *(stage)*

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUDIN

Clinique obstétricale.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND

Clinique des maladies nerveuses.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur de pharmacologie et matière médicale à la Faculté de
Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

INTRODUCTION

La pharmacologie acquiert tous les jours de nouvelles notions ; et le chapitre qui consiste à étudier les rapports qui existent entre la constitution chimique et l'action physiologique, ou plutôt pharmacodynamique des différentes substances, s'élargit progressivement et de nouveaux horizons se découvrent. Certains points, restés fort obscurs et qui n'avaient pu être expliqués jusqu'ici, viennent de recevoir une solution par suite de l'introduction en pharmacodynamie de la notion de fonctions, qui fut si féconde en chimie organique. Brissemoret vient de montrer dans une suite de notes récentes, publiées à la Société de Biologie et à la Société de Thérapeutique, tout le parti que l'on peut en tirer pour l'interprétation des différences d'action pharmacodynamique de corps possédant la même composition centésimale.

L'étude de la fonction éther appliquée à des corps dérivant des alcools, des aldéhydrols et des carbérines, lui a permis d'interpréter la cause de l'action physiologique d'un certain nombre de corps de ces séries, et de prévoir l'action physiologique de quelques corps non encore étudiés.

C'est l'étude de l'action pharmacodynamique de ces quelques substances que nous avons poursuivies dans le laboratoire de M. le professeur Pouchet avec l'assistance du docteur Chevalier, qui a bien voulu nous servir de guide et réaliser pour nous les expériences qu'un manque de technique et d'habitude aurait fatalement entachées d'erreur.

Aussi nous saisissons avec empressement l'occasion qui nous est offerte de remercier M. le Professeur Pouchet pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nos bien sincères remerciements au docteur Chevalier, qui, non seulement avec la plus grande complaisance a bien voulu nous éclairer de ses savants conseils, mais encore mettre à notre disposition le fruit de ses travaux et de ses expériences personnels sur les corps que nous étudions dans cette thèse.

Dans la première partie de ce travail, nous donnerons quelques renseignements chimiques sur les corps encore peu connus dont nous étudierons l'action pharmacodynamique.

Le deuxième chapitre, rappellera le mécanisme de la production du sommeil et de l'anesthésie au moyen des médicaments.

Dans le troisième, nous indiquerons les considérations chimiques qui ont permis à Brissemoret et à Chevalier de prévoir l'activité pharmaco-dynamique des substances que nous avons étudiées.

L'étude expérimentale de ces corps constituera notre quatrième chapitre.

Enfin, dans un cinquième, nous étudierons les applications possibles de ces données diverses à la thérapeutique proprement dite, et nous rapporterons les essais cliniques satisfaisants qui ont été obtenus avec l'orthoformiate d'éthyle utilisé comme antispasmodique et sédatif de la toux.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553013_0030

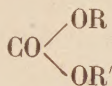
CHAPITRE PREMIER

NOTIONS CHIMIQUES

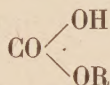
ÉTHERS CARBONIQUES

Les éthers carboniques ou carbonates de radicaux alcooliques appartiennent aux types suivants :

1° *Carbonates neutres* :



2° *Carbonates acides* :



3° *Orthocarbonates* :

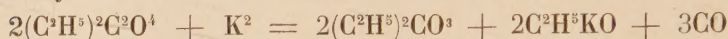


Carbonates neutres. — Ce sont des composés liquides, incolores, doués d'une odeur agréable (un certain nombre d'entre eux sont employés en parfumerie), assez facilement volatils, quoique possédant un point d'ébullition élevé, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'éther.

Les éthers carboniques sont tous des corps synthétiques. On peut les préparer par plusieurs méthodes générales :

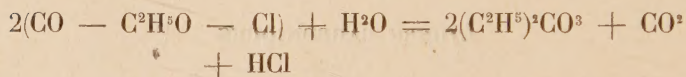
1° Par l'action du potassium ou du sodium sur l'éther

oxalique correspondant. Il se dégage en même temps de l'oxyde de carbone :



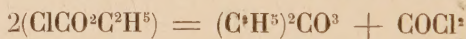
2° Par l'action du carbonate d'argent sur l'iodure du radical correspondant ;

3° Par l'action de l'eau sur les chlorocarbonates des radicaux alcooliques correspondants



et par distillation sèche de ces mêmes composés. Il se produit dans ce dernier cas une grande quantité de charbon, qui vient compliquer la réaction.

La décomposition principale semble pouvoir être exprimée de la façon suivante :



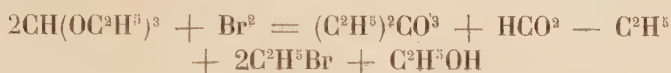
4° Lorsqu'on chauffe un mélange de sulfate et de carbonate double de potassium et d'un radical alcoolique, il passe à la distillation un éther carbonique.

Indépendamment de ces méthodes générales, on obtient facilement les carbonates neutres, en faisant réagir un chlorocarbonate sur l'alcoolate de sodium correspondant, comme l'ont indiqué SCHREINER et ROESE.

La même méthode se prête naturellement à la préparation des éthers carboniques mixtes.

On connaît enfin un certain nombre de réactions, qui donnent naissance au carbonate d'éthyle : action du chlorure de cyanogène sur l'alcool, ou de l'éthylsulfate sur

l'éthylcarbonate de potassium, ou enfin l'action du brome sur l'orthoformiate d'éthyle. Cette dernière réaction peut s'interpréter d'après l'équation suivante indiquée par LADENBURG et WICHELHAUS :



Ces dernières réactions sont susceptibles d'être généralisées et peuvent s'appliquer à l'obtention des autres éthers carboniques.

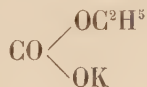
Les éthers carboniques sont facilement décomposés par les alcalis caustiques, par l'acide bromhydrique et l'acide iodhydrique concentrés. Chauffés avec de l'ammoniaque aqueuse, ils donnent d'abord naissance à un éther carbonique, puis à une urée.

Le perchlorure de phosphore réagit sur eux facilement et les transforme en chlorocarbonates :

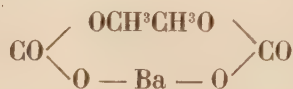


Carbonates acides. — Ces corps ne sont pas connus à l'état libre et on ne prépare que certains de leurs sels métalliques, qui s'obtiennent par l'action de l'anhydride carbonique sur les alcooates. Ce sont des corps peu stables, que l'eau décompose facilement. Ils sont par conséquent peu intéressants en raison même de cette instabilité ; aussi, n'y insisterons nous pas.

DUMAS et PELIGOT ont préparé le sel de potasse de l'acide éthylcarbonique (acide carbovinique) :

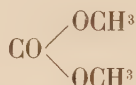


et le sel de baryum de l'acide méthylcarbonique :



Ce dernier se décompose en solution en donnant naissance à du carbonate de baryte ou à de l'hydrate de méthyle, en même temps qu'il dégage de l'anhydride carbonique.

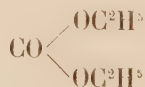
CARBONATE DE MÉTHYLE :



Le carbonate de méthyle est un liquide transparent, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther, volatil, doué d'une odeur faible non désagréable. Il se solidifie par refroidissement sous forme d'une masse neigeuse fusible à $+ 0^{\circ}5$. Il bout à $+ 90^{\circ}6$. Sa densité est de 1,065 à $+ 17^{\circ}$, et son indice de réfraction 1,3748 à $+ 22^{\circ}$.

On l'obtient assez facilement en ajoutant goutte à goutte du chlorocarbonate de méthyle, sur du méthylate de sodium en solution dans l'alcool méthylique.

CARBONATE D'ÉTHYLE :



Le carbonate d'éthyle est un liquide incolore, doué d'une odeur agréable, insoluble dans l'eau, soluble dans

l'alcool et l'éther, d'une densité 0,976 à $+ 20^{\circ}$, bouillant à la température de 126° - $126^{\circ}4$. On le prépare en chauffant l'oxalate d'éthyle avec du sodium à 130° et en ajoutant du métal, tant qu'il se dégage de l'oxyde de carbone. Suivant LAWEG, il convient d'arrêter l'addition du sodium à un moment convenable, pour ne pas transformer la totalité de l'éther carbonique en alcool et en carbonate; il se sépare une couche éthérée qu'on lave avec de l'eau et qu'on distille avec le même liquide; puis, on le rectifie sur du sodium, on le dessèche une dernière fois sur du chlorure de calcium et on le rectifie à la colonne.

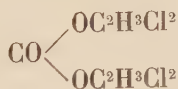
On peut également le préparer par l'action de l'éthylate de sodium sur l'éther oxalique (GEUTHER).

Cet éther carbonique brûle avec une flamme bleue; la potasse alcoolique le décompose avec formation du carbonate de potassium.

Chauffé avec de l'ammoniaque en vase clos, il donne naissance à 100° à de l'uréthane, et à 180° à de l'urée et à de l'alcool.

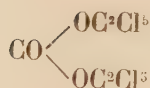
Avec le chlore, il donne naissance à deux composés chlorés, suivant qu'il est exposé à la lumière diffuse ou au contraire aux rayons du soleil.

Dans le premier cas, on a du carbonate d'éthyle tétrachloré :



liquide incolore d'odeur suave.

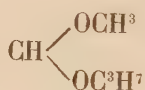
Dans le second cas du carbonate d'éthyle perchloré :



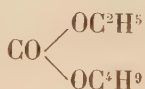
corps cristallin fusible à 85°-86°, peu stable.

ÉTHERS MIXTES

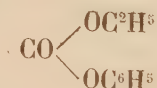
On peut préparer assez facilement des éthers mixtes ; comme, par exemple, les carbonates de méthyle et de propyle



d'éthyle et d'isobutyle

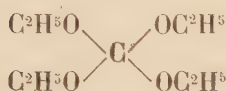


On peut même obtenir des éthers possédant un groupe appartenant à la série grasse aromatique ; comme, par exemple, le carbonate d'éthyle et de phényle :



Orthocarbonates. — Ces corps ont été préparés par Roese en traitant la chloropierine par un alcoolate de sodium. Cette réaction est assez délicate ; et il convient de n'ajouter que peu à peu l'alcoolate à la solution alcoolique de chloropierine, pour éviter l'action de cet alcoolate en excès sur l'orthocarbonate formé.

ORTHOCARBONATE D'ÉTHYLE

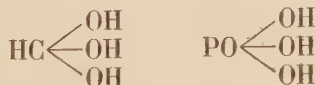


C'est un liquide huileux possédant une odeur aromatique particulière, bouillant à 158°-159°, possédant une densité de 0,925, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther.

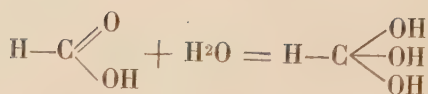
On l'obtient en mélangeant 40 grammes de chloropicrine avec 300 grammes d'alcool absolu chauffé au bain-marie, dans un ballon surmonté d'un réfrigérant ascendant ; puis, on ajoute 24 grammes de sodium par petites portions. La réaction étant terminée, on distille l'alcool, on ajoute de l'eau, et l'orthocarbonate vient surnager sous forme d'huile. Il se produit en même temps du chlorure et de l'azotate de sodium :



Orthoformiates.— Sous le nom d'éthers orthoformiques, on a désigné un corps hypothétique, non isolé, que l'on a comparé à l'acide orthophosphorique



Il dériverait de l'acide formique par addition d'une molécule d'eau

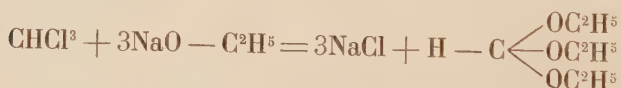


Si ce corps n'est pas connu, on connaît par contre ses éthers ; et en particulier l'éther de Kay dérivé du chloroforme éther mixte de formule $\text{CH} \equiv (\text{OC}^2\text{H}_5)^2$.

L'acide orthoformique serait donc, d'après la formule ci-dessus, non pas un acide, mais un alcool triatomique : l'alcool méthénylique : et ses éthers correspondants désignés sous le nom d'orthoformiates ne seraient que des éthers mixtes méthényliques.

ORTHOFORMIATE D'ÉTHYLE

L'éther méthénylique triméthérique ou orthoformiate d'éthyle s'obtient par l'action de l'éthylalcoolate de sodium sur le chloroforme



C'est un liquide incolore, à odeur agréable, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, les huiles bouillant à 146°.

Il est stable à l'air et à la lumière, mais il se décompose en présence des acides dilués et même en contact de l'eau pure au bout de quelques heures.

On connaît également l'éther méthénylique triméthérique ou orthoformiate de méthyle $\text{H}-\text{C} \equiv (\text{O}-\text{CH}_3)^3$ qui s'obtient au moyen de l'alcool méthylique iodé. Il est plus soluble dans l'eau que le précédent et bout à 101°.

CHAPITRE II

THÉORIES ET MÉCANISME DE L'HYPNOSE MÉDICAMENTEUSE

Hypno-anesthésiques, hypnotiques vrais, antispasmodiques directs forment un groupe de médicaments, dont l'action pharmacodynamique est pour ainsi dire identique, à l'intensité près.

Avec ces différents médicaments, on obtient, en définitive, la perte de la connaissance, le sommeil accompagné d'une diminution ou d'une disparition complète de la sensibilité et de la motilité. Le summum de cette action s'obtient avec les hypno-anesthésiques généraux, comme le chloroforme et l'éther. Le chloral forme pour ainsi dire le terme de transition entre ces corps et les hypnotiques vrais, et, employé à petite dose, c'est chez l'homme un hypnotique, au contraire, à forte dose chez les animaux, on l'utilise comme anesthésique général.

Les antispasmodiques, comme l'a bien montré M. le professeur POUCHET, se conduisent au point de vue de leur action pharmacodynamique générale comme des hyposténisants spéciaux, des stupéfiants diffusibles, d'action d'ordinaire peu profonde et passagère, différant seulement par le degré de celle des anesthésiques et déterminant comme eux une période d'exagération de l'excitabilité réflexe précédant la période de dépression.

L'optimum d'action de ces médicaments se réalise pour la plupart d'entre eux dans l'administration par la voie pulmonaire, ce qui les rapproche encore des anesthésiques et permet de réaliser comme avec ces derniers une extrême rapidité d'action thérapeutique, lorsqu'on peut les administrer ainsi.

L'action de ces divers corps se traduit donc, en définitive, par une atténuation des propriétés fonctionnelles du système nerveux central, pouvant déterminer : soit des phénomènes de sédation simple, soit le sommeil analogue au sommeil normal, soit le sommeil hypno-anesthésique, s'accompagnant non seulement de perte de connaissance et de sensibilité, mais aussi de la perte totale de la motricité et de la disparition des reflexes.

Les théories émises sur les causes du sommeil se sont beaucoup modifiées dans ces dernières années, grâce aux travaux des histologistes, et en particulier de MATHIAS DUVAL, qui a édifié sa théorie histologique sur le principe suivant : le sommeil constitue le repos du système nerveux central par le fait de la non-réception ou de la difficile réception des impressions extérieures ; d'autre part, la cellule nerveuse, comme la cellule glandulaire, ne peut réparer ses pertes de substances après le travail, que par la cessation de toute activité pendant un certain temps.

Les histologistes ont montré que les centres nerveux fonctionnels peuvent être représentés non par les corps des cellules nerveuses mais par des articulations par les prolongements cylindraxiles et protoplasmiques des neurones. L'articulation de ces prolongements les uns avec les autres a lieu par contiguité et non par continuité, les ramifications

terminales d'un prolongement cylindraxile (cellulifuge) venant se ramifier dans la proximité immédiate d'un prolongement protoplasmique (cellulipète) du neurone suivant, de telle sorte qu'une modification structurale se traduise nécessairement par des changements dans les expansions protoplasmiques, au niveau de ces articulations.

On peut donc comprendre assez facilement, que les variations dans cet état de contiguité plus ou moins intime des prolongements cylindraxiles des neurones avec les ramifications protoplasmiques des neurones contigus, puissent modifier la conductibilité nerveuse ou même la supprimer complètement.

De plus, on sait également qu'il existe dans l'axe cérébro-spinal toute une série de régions où les neurones sensitifs périphériques s'articulent avec les neurones centraux.

La région des noyaux de Goll et de Burdach des pyramides antérieures du bulbe est fort importante à considérer à ce point de vue ; car là, en effet, aboutissent les voies sensitives périphériques, les ramifications cellulipètes des neurones sensitifs ; de là partent également les voies sensitives centrales, les prolongements cylindraxiles, qui vont dans l'écorce cérébrale, s'articuler avec les prolongements protoplasmiques des cellules pyramidales ou neurones psychiques.

Pendant le sommeil les réflexes ne sont pas abolis, il n'y a pas d'interruption ni de difficulté de passage dans les neurones de l'axe réflexe. Cette interruption a lieu, d'une part, au niveau de l'articulation du neurone sensitif périphérique avec le neurone sensitif central ; d'autre part, au

niveau de l'articulation du neurone sensitif central avec le neurone psychique. La rupture simultanée plus ou moins complète de ces deux points d'articulation explique les diverses modalités du sommeil depuis le sommeil léger jusqu'à l'hypnose. Cette contiguité différente serait due soit, à l'action de déchets normaux sur la cellule nerveuse, soit à l'action d'une substance médicamenteuse.

Les hypno-anesthésiques ne diffèreraient dans ce dernier cas des hypnotiques proprement dits, que parce qu'ils sont susceptibles de provoquer le défaut de continuité des prolongements cellulaires nerveux, jusqu'à produire l'abolition des reflexes.

Cette théorie a été fortement appuyée sur la physiologie et l'histologie cellulaires et les divers expérimentateurs ont pu nettement démontrer que cette variation de contiguité était surtout produite par des mouvement amœboïdes des ramifications des prolongements du protoplasma du neurone sensitif central.

S. DEMOOR et Mlle STEFANOWSKA ont pu mettre en évidence ces changements de volume des prolongements protoplasmiques chez divers animaux et notamment chez des chiens soumis à l'action des hypnotiques ou des hypno-anesthésiques vrais. Les prolongements des cellules pyramidales, qui présentent une arborisation protoplasmique formant un panache fortement ramifié, prennent, sous l'influence de ces poisons du système nerveux central, un aspect moniliforme tout à fait régulier, au lieu d'offrir l'apparence de filaments épineux, disposés en échelle suédoise.

A un examen superficiel à faible grossissement, on pour-

rait alors les croire formés d'une succession régulière de granulations arrondies, de dimensions d'ailleurs variables, totalement séparées les unes des autres. Au contraire, un examen attentif montre qu'elles sont toujours reliées par un mince filament, et le prolongement cellulaire moniliforme présente toujours à sa partie terminale une granulation relativement importante.

Un peu plus tard MANOUÉLIAN, reprenant ces expériences, a également montré que chez la souris fatiguée les épines des ramifications dendritiques des cellules pyramidales disparaissent plus ou moins complètement et qu'elles présentent des renflements en boule. Le corps de la cellule lui-même subit des modifications analogues et devient ovoïde, globuleux.

On a pu constater des modifications analogues dans les cellules de Martinotti : les cellules mitrales du bulbe olfactif, qui représentent un type parfait de neurone sensitif central, présentent également cet aspect caractéristique et ROBERT ODIER, de Genève, a pu mettre en évidence de pareilles transformations sur les cellules de la moelle épinière.

Ces différents phénomènes tous concordants et pouvant être reproduits expérimentalement avec tous les hypnotiques et les hypno-anesthésiques, ont déterminé MATHIAS DUVAL, DEYBER et MANOUÉLIAN à émettre l'opinion que ces mouvements d'écart et de rapprochement étaient sous la dépendance des *nervi nervorum*, éléments nerveux modifiant le fonctionnement des neurones, comme les centres vaso-moteurs gouvernent l'activité d'autres éléments nerveux.

D'après MANOUÉLIAN, cette fonction serait dévolue spécialement aux fibres centrifuges intra-glomérulaires dont il a fait l'étude complète. Ces fibres présideraient à la réception des excitations nerveuses en provoquant l'état de rétraction ou d'allongement des arborisations protoplasmiques, c'est-à-dire le passage plus ou moins facile du courant nerveux.

Ce serait ces *nervi nervorum*, qui ressentiraient de la façon la plus exquise l'action des substances médicamenteuses déterminant le sommeil et aussi celle des matériaux de déchet des cellules de l'organisme, ce fonctionnement normal déterminant le sommeil naturel?

Les articulations des prolongements cylindraxiles et protoplasmiques des neurones ne deviennent jamais complètement infranchissables, ce qui serait incompatible avec le maintien de la vie, mais leur conductibilité serait susceptible d'être plus ou moins diminuée et l'isolement des neurones serait d'autant plus accentué que l'hypnose serait plus profonde.

Des travaux récents malheureusement encore incomplets concernant l'histologie fine du système nerveux central tendent à faire modifier ces conceptions de MATHIAS DUVAL et de MANOUÉLIAN pour expliquer le sommeil et la question n'est pas encore complètement franchée. Au point de vue pharmacodynamique, qui nous occupe, nous devons cependant revenir sur ce fait capital : que toutes les substances déterminant la production du sommeil, déterminent des modifications de la substance cérébrale se traduisent objectivement par des modifications histologiques très appréciables et constantes.

Les pharmacologues ont voulu aller plus loin et ont essayé de déterminer par quel mécanisme physico-chimique se produisaient ces modifications structurales. Là encore différentes hypothèses appuyées sur des faits précis, expérimentaux, sont en présence.

CLAUDE BERNARD (1) avait voulu voir la cause de l'anesthésie dans une modification physiologique et morphologique de la cellule nerveuse. Se basant sur ce fait qu'un muscle placé au-dessus de vapeurs de chloroforme acquiert au bout d'un certain temps une rigidité particulière (*rigidité chloroformique*) en même temps que la substance de ses fibres musculaires subit une coagulation, il admit la production de phénomènes analogues sur la substance nerveuse, et, pour lui, l'anesthésie était une suspension momentanée de la vitalité du protoplasma nerveux par suite d'une demi-coagulation de la substance de l'élément anatomique. Cette coagulation était susceptible de disparaître rapidement et sans laisser de trace par élimination du toxique, et le système nerveux pouvait ainsi revenir à son état primitif normal.

BINZ (2), en 1876, reprit d'une façon un peu différente l'hypothèse de CLAUDE BERNARD. Il avait pu constater, que, lorsqu'on plaçait des coupes de substance cérébrale dans une solution de morphine ou de chloral, ou lorsqu'on les exposait à des vapeurs de chloroforme, le protoplasma s'épaississait, s'assombrissait et les noyaux étaient en quelque sorte pulvérisés. C'était, pour lui, l'effet d'une coagu-

(1) Leçons sur les Anesthésiques, p. 153, 1875.

(2) BINZ. Zur Wirkungsweise Schlafmachender Stoffe. *Arch. f. Path. et Pharm.*, 1876.

lation déterminée par l'action de la substance médicamenteuse.

Dans l'organisme, un phénomène analogue se produisait, mais dans le cas du sommeil et de l'anesthésie, cette coagulation était réversible. Au contraire, lorsque l'agent anesthésique était en contact pendant une période trop prolongée ou lorsqu'il se trouvait en trop grande quantité, la coagulation devenait définitive et c'était la mort.

Ces expériences *in vitro*, faites par BINZ avec des solutions fortement hypotoniques (1 p. 100 de chlorhydrate de morphine correspondant à 1,5 p. 100 de chlorure de sodium), présentaient des conditions beaucoup trop différentes de celles de la vie normale pour pouvoir être prises en considération.

D'après R. DUBOIS (1), de Lyon, la narcose serait un phénomène général susceptible d'être déterminé dans toute cellule vivante, se traduisant par une élimination d'eau par suite de l'augmentation de la tension de dissociation entre l'eau et les tissus sous l'influence de l'agent anesthésique.

OVERTON (2) a battu fortement en brèche cette dernière théorie et pour lui la narcose n'a absolument rien à faire avec cette élimination d'eau, observée par R. Dubois, qui ne serait en aucune façon une deshydratation du protoplasma, mais le résultat d'une lésion, d'une destruction du protoplasma vivant.

Les expériences pratiquées sur des plantes mettent en

(1) R. Dubois. L'anesthésie physiologique et sts applications, 1894.

(2) Overton. Studien über die Narcose, 1904.

évidence les propriétés deshydratantes d'un certain nombre d'hypno-anesthésiques. Mais, des vapeurs d'éther ou de chloroforme peuvent déterminer la mort des cellules végétales sans déterminer l'anesthésie, si leur action est prolongée pendant un certain temps. D'ailleurs, dit OVERTON, les figures données par DUBOIS permettent facilement à un botaniste de voir que la cellule examinée n'a pas été anesthésiée, mais détruite au moins partiellement.

Toutes les cellules végétales sont sous pression, maintenues par l'élasticité de leurs membranes, et il suffit de léser ces cellules, soit par un changement brusque de température, soit par l'administration d'une substance toxique, pour voir immédiatement se rompre l'équilibre qui existe entre le suc cellulaire et la membrane, et pour constater l'écoulement de ce liquide. De plus, il ne faut pas oublier que l'éther et le chloroforme modifient considérablement les phénomènes vitaux par suite de leur action inhibitrice sur les oxydases.

OVERTON, pratiquant des expérimentations sur le muscle a pu également démontrer, que, lorsqu'il est anesthésié et non tué, la quantité d'eau qui en sort par exsudation est extrêmement faible et pour ainsi dire négligeable, si on la compare à celle que l'on peut obtenir en changeant les conditions osmotiques de cet organe par injections de substances cristalloïdes, par exemple.

Sans vouloir nier qu'il se produise des modifications physico-chimiques du protoplasma cellulaire sous l'influence des anesthésiques, se traduisant par une coagulation partielle avec changement des conditions de tension osmotique, il semble que l'on ne puisse interpréter com-

plètement au moyen de ces seules données l'action de ces médicaments, et l'on a été conduit à envisager un mécanisme plus complexe se traduisant par des modifications réelles chimiques du protoplasma cellulaire réagissant au contact de l'agent médicamenteux. Un certain nombre de travaux récents sur les groupes chimiques susceptibles de déterminer la narcose ou l'anesthésie, tendent à confirmer cette dernière hypothèse.

Pour SCHMIEDEBERG (1) ce rôle serait dévolu aux hydrocarbures ; mais HANS MEYER (2) dans une étude très complète a montré que les hydrocarbures ne sont pas dissociés électrolytiquement dans l'économie et que, par conséquent, ils ne peuvent posséder d'action directe.

D'autres auteurs ont attribué la narcose à certains groupements qui se séparent de l'anesthésique après son introduction dans l'organisme. C'est ainsi que BAUMANN et KAST (3) prétendent que dans les dérivés sulfonés ce rôle est dévolu au groupement éthyle C^2H^5 . Les observations de DIEHL (4) vont à l'encontre de cette hypothèse. Cet auteur a, en effet, montré que les têtards plongés dans une solution de disulfone présentent une anesthésie presque instantanée, et que dans ces conditions il est impossible de faire intervenir un lent processus de dédoublement des substances. Quoi qu'il en soit, l'action du groupement éthyle comme facteur de production de narcose est indéniable et le fait est prouvé surabondamment par la simple compa-

(1) Schmiedeberg. *Gundriss der Pharmacologie*, 1901.

(2) Hans Meyer. *Zur théorie der Alkoholnarcose*. *Arch. f. Experim. Path. et Pharm.*, XLII, 1899. XLVI, 1901.

(3) Baumann et Kast. *Zeitsch f. Physiol. Chemie*, 1, 1890.

(4) Diehl. *Thèse*, Marburg, 1894.

raison d'activité du sulfonal, du trional et du tétronal, qui possèdent tous la même constitution et ne diffèrent les uns des autres que par le remplacement de radicaux méthyle CH^3 par des radicaux éthyle C^2H^5 .

BINZ a également essayé de montrer l'action spécifique des halogènes substitués dans les noyaux d'hydrocarbures, mais les faits ont été mal interprétés par lui et repris par KIONKA (5) qui a montré que les conclusions de BINZ étaient fausses.

En définitive, nous savions que certaines séries de corps étaient douées de propriétés hypnotiques ou hypno-anesthésiques, mais nous ne pouvions nous expliquer le pourquoi de leur action.

Actuellement, quoique la question ne puisse être considérée comme résolue et que de nouveaux travaux paraissent en ce moment sur ce sujet, on tend à admettre avec OVERTON et HANS MEYER que les composés chimiques, qui sont susceptibles d'agir comme narcotiques, possèdent tous une affinité pour les graisses et agissent surtout en modifiant les substances lipoides des cellules nerveuses.

C'est en 1847, que pour la première fois BIBRA et HARLESS émirent l'idée d'un rapport possible entre la présence de graisses dans le cerveau et la narcose. Ayant obtenu, chez des animaux l'anesthésie au moyen de l'éther, ils pratiquèrent des dosages de graisse dans les différents organes, constatèrent qu'il y avait une diminution des graisses du cerveau et une augmentation de celles du foie. Cette constatation les conduisit à admettre que la narcose

(5) Kionka. *Arch. internat. de Pharm. et Thérap.*, VII, 1900.

était déterminée par la dissolution suivie d'une disparition partielle des substances grasses dans le cerveau. Cette hypothèse ne pouvait se soutenir, car il était difficile de se représenter comment pouvait s'effectuer la restitution rapide des graisses cérébrales, mais elle eut le mérite d'attirer l'attention sur le rôle de ces substances dans l'anesthésie.

En 1866, HERMANN (1) remarqua également que les anesthésiques sont susceptibles de dissoudre les graisses des globules rouges du sang. On sait que ces corpuscules sont riches surtout en lécithine et en cholestérine, les cellules nerveuses contiennent également une forte proportion de ces matières et par analogie, il admet que c'était très probablement à l'action des anesthésiques sur ces substances qu'il fallait attribuer les phénomènes de narcose.

Presque en même temps, OVERTON et HANS MEYER fournissent des données précises au sujet de cette action des anesthésiques sur les substances grasses de l'organisme et du cerveau en particulier.

HANS MEYER a résumé son premier travail de la façon suivante :

1° Toutes les substances solubles dans les graisses et les acides gras, doivent agir comme narcotiques sur le protoplasma cellulaire ;

2° Les narcotiques agissent sur les cellules vivantes, dans la mesure où ces cellules contiennent des matières grasses ; or, la teneur en matières grasses est surtout élevée dans les cellules nerveuses ;

(1) Hermann. *Arch. f. anat. und physiol.*, 1866.

3° L'intensité de l'action d'un narcotique doit dépendre d'une part de son affinité mécanique pour les substances grasses, d'autre part, pour les autres constituants de la cellule et plus particulièrement pour l'eau ; il faut donc se rendre compte d'une façon précise du coefficient de partage d'un anesthésique ou d'un narcotique dans un mélange d'eau et de graisses.

Les recherches d'OVERTON l'ont conduit à l'établissement de sa théorie du coefficient de partage. Il a d'abord constaté que les agents anesthésiants possèdent une affinité mécanique particulière pour les lipoides contenus dans la substance nerveuse. Cette affinité est assez comparable à celle des matières colorantes en solution dans l'eau pour ces mêmes corps.

L'anesthésique agira sur les substances grasses dans la mesure où il est soluble vis-à-vis d'elles. On sait d'autre part, que lorsqu'on mélange deux liquides et que l'on y ajoute un corps soluble dans les deux, ce dernier corps se dissoudra dans chacun d'eux, suivant une règle fixe déterminée par le volume et la différence de pouvoir solvant les deux liquides en contact. De même dans l'économie, le narcotique se partagera entre la substance grasse d'une part, le reste de la cellule, d'autre part.

Si cette théorie se vérifie, l'intensité de l'action anesthésique d'un corps sera en rapport direct avec la valeur de son coefficient de partage entre les graisses et l'eau par exemple.

Pour vérifier leur théorie, OVERTON, HANS MEYER et leurs élèves ont réalisé un grand nombre d'expériences avec des corps différents.

Le problème se résumait dans la mesure, d'une part, du coefficient de partage entre l'eau et l'huile, d'autre part, dans l'évaluation de l'intensité d'action du narcotique considéré. Il était facile de faire les deux dosages dans l'eau et dans l'huile, mais il devenait fort malaisé de mesurer la grandeur de l'effet narcotique.

Les expérimentateurs ne pouvaient se servir des mammifères chez lesquels il est difficile de maintenir les anesthésiques à un état de concentration déterminé, pendant une période un peu prolongée, étant donnée la rapidité de l'élimination pulmonaire et rénale. Ils eurent donc recours à des tétards de grenouilles qui étaient plongés dans l'eau renfermant l'anesthésique en solution pendant une période de temps déterminée, puis dans l'eau pure. Ils cherchèrent à déterminer ainsi la concentration minimum (concentration critique) de l'anesthésique nécessaire pour déterminer la narcose.

La comparaison de cette concentration critique et des coefficients de partage pour les diverses substances leur permirent de tirer quelques conclusions intéressantes.

Ils dressèrent ainsi par série des tableaux comme celui-ci, par exemple.

Nom de la substance	Concentration nécessaire pour déterminer la narcose	Gramme molécule p. litre	Coefficient de partage ou solubilité	Huile Eau
Pentane	1 : 5.000	0,0028	Solubilité	huile : ∞ eau : 1 : 2.000
Amylène.....	1 : 6.000	0,0023	Solubilité	huile : ∞ eau : 1 : 1.700
Chlorure d'éthyle.	1 : 3.000-4.000	0,004-0,005	Solubilité	huile : ∞ eau : 1 : 100
Bromure d'éthyle.	1 : 3.000-4.000	0,0023-0,0031	Solubilité	huile : ∞ eau : 1 : 100
Iodure d'éthyle ...	1 : 6.000	0,0011	Solubilité	huile : ∞ eau : 0,25 %
Chlorure d'éthylène	1 : 4.000-4.500	0,0022-0,0025	Solubilité	huile : ∞ eau : 0,79 %
Chloroforme.....	1 : 6.000	0,0014	Solubilité	huile : ∞ eau : 0,79 %
Tétrachlorure de carbone.....	1 : 8.000-10.000	0,00064-0,0008	Coefficient de partage,	30-33.

Avec toutes les substances étudiées ainsi, HANS MEYER et OVERTON ont toujours vu concorder l'effet anesthésique avec la solubilité dans les graisses.

Bien plus, leurs recherches ont été confirmées et étendues par BAUM, qui a montré que non seulement les anesthésiques sont solubles dans les graisses, mais que la mesure de l'intensité de leur action est en concordance absolue avec la grandeur de leur solubilité et de leur coefficient de partage. C'est ainsi qu'il fournit le tableau suivant :

Substances	Degré d'action	Coefficient de partage
Diéthylsulfoneméthane.....	Très faible	0,1514
Diméthylsulfone diméthylméthane..	Très faible	0,106
Sulfonal.....	Fort	1,115
Trional.....	Plus fort	4,458
Tétronal.....	Plus fort	4,039
Alcool butylique tertiaire.....	Faible	0,176
Alcool amylique tertiaire.....	Fort	1,000

Les recherches récentes de HARRASS (1) ont permis de donner des conclusions encore plus précises, car il s'est servi de la méthode d'OVERTON et a recherché la concentration critique de l'anesthésique. Il peut ainsi comparer d'une façon très précise les relations qui peuvent exister entre le coefficient de partage et la concentration critique. Voici, par exemple, un tableau type qu'il donne dans son travail :

Substance	Coefficient de partage	Concentration critique
Diethylamide valérique.....	5,7975	1/171 n
Diméthylamide valérique.....	0,4163	1/51 n
Amide valérique.....	0,313	1/9 n
Ethylamide valérique.....	0,2536	1/50 n
Salicylate de soude.....	0,138	1/4 n

HANS MEYER (2) a poursuivi d'une façon très élégante ses recherches pour appuyer sa théorie, qui tend à prouver que le pouvoir narcotique d'une substance ne dépend pas de sa structure chimique, mais simplement de sa solubilité comparée dans les graisses et dans l'eau.

Si cette théorie est vraie, toutes les conditions physiques, qui sont susceptibles de changer la grandeur de ce coefficient de partage, devront en même temps déterminer des variations de même sens dans l'intensité de l'anesthésie et dans la concentration critique.

Pour vérifier ce fait, il a étudié les modifications du coefficient de partage et de la concentration critique en

(1) Harrass. *Thèse*, Iéna, 1903. *Arch. internat. de Pharm et Thérap.*, XI, 1903.

(2) H. Meyer. *Zur Théorie der Alkoholnarkose. Arch. f. Experim. Path. et Pharm.*, XLVI, 1901.

fonction de la température. Ses résultats peuvent être résumés dans le tableau suivant :

Substance	Température de 3°		Température de 30°-36°	
	Coefficient de partage	Concentration critique	Coefficient de partage	Concentration critique
Amide salicylique	22,232	1/1300	14,000	1/600
Amide benzoïque	0,672	1/500	0,437	1/200
Monacétine	0,099	1/90	0,066	1/70
Alcool éthylique	0,026	1/3	0,047	1/7
Hydrate de chloral	0,053	1/50	0,236	1/250
Acétone	0,146	3	0,235	7

On peut voir facilement que les variations des deux valeurs s'effectuent dans le même sens et que même les variations d'une des valeurs sont presque proportionnelles aux variations de l'autre.

Une autre preuve indirecte de la bonté de cette hypothèse est fournie par les travaux de MANSFELD (1), qui a étudié la toxicité comparée des diverses substances chez des animaux bien nourris et chez des animaux en état d'inanition.

Il a trouvé que l'alcool éthylique, l'hydrate d'amylène et l'éthyluréthane se comportent identiquement dans les deux cas, mais que, par contre, l'hydrate de chloral, la paraldéhyde et la morphine sont plus toxiques chez les animaux en état d'inanition que chez les animaux sains.

Il est à remarquer que ces dernières substances possèdent un coefficient de partage élevé et que les animaux en état

(1) Mansfeld. *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*, 1902.

d'inanition contiennent dans leurs tissus une moindre quantité d'eau et de graisses, leurs organes, sauf le système nerveux, ayant brûlé une partie de leurs matières grasses de réserve et la teneur en lécithine du cerveau ne changeant que fort peu, toute la substance narcotique introduite dans l'économie est donc dissoute dans le cerveau ; ce qui explique l'augmentation de l'intensité de son action.

Si la théorie de H. MEYER et d'OVERTON est exacte, on doit trouver, localisée dans les tissus riches en lipoïdes, la majeure partie des substances narcotiques ; et, des dosages comparés de la substance narcotique et des graisses dans les différents tissus doivent pouvoir solutionner la question. Ces recherches ont été en partie effectuées avec les anesthésiques gazeux et ont donné des résultats assez satisfaisants.

POHL (1), le premier, entreprit des dosages de chloroforme dans le sang. Il trouve une quantité plus considérable de chloroforme dans le cerveau que dans le sang :

0,0418 p. 100 dans le cerveau ;	0,0150 p. 100 dans le sang.
0,036 p. 100	— 0,043 p. 100 —

FRANTZ (2) fit les mêmes recherches avec l'éther : il trouve :

0,061 p. 100 dans le cerveau ; 0,37 p. 100 dans le sang.

NICLOUX (3) et GRÉHANT, dans les mêmes circonstances, trouvèrent :

(1) Pohl. *Arch. f. Experim. Path. et Pharm.*, XXVIII, 1891, p. 239.

(2) Frantz. *Thèse*, Wurtzbourg, 1895.

(3) Nicloux. *Soc. Biol.* LX, 1906. 206.

Pour le chloroforme :

0,046 p. 180 dans le cerveau 0,064 p. 100 dans le sang.

Pour l'éther :

0,160 p. 100 dans le cerveau 0,161 p. 100 dans le sang.

PAULY et RONNE (1) ont trouvé dans des intoxications aiguës par l'alcool :

0,47 p. 100 dans le cerveau et 0,33 p. 100 dans le sang.

ARKANGELSKY (2) a étudié à ce point de vue l'hydrate de chloral et l'acétone chez des lapins et il a obtenu les chiffres suivants pour l'acétone :

0,62 p. 100 dans le cerveau, 0,35 p. 100 dans le sang, 0,26 p. 100 dans le foie.

En résumé, toutes ces recherches, aussi bien celles effectuées sur les mammifères que celles sur les animaux à sang froid, sont concordantes et confirment le fait important que c'est dans la propriété d'être dissoute par les graisses qu'il faut chercher la cause du pouvoir anesthésique d'une substance.

La théorie d'OVERTON paraît donc être appuyée sur un ensemble de faits bien établis ; et il semble que, dans les cellules, les substances grasses et les lipoides soient au point de vue physiologique des parties importantes de la cellule nerveuse.

Mais, de nombreuses objections se présentent et, d'autre part, le fait de savoir que les substances douées de propriétés narcotiques agissent avec une intensité propor-

(1) Pauly et Ronne. *Lyon médical*, 1897.

(2) Arkangelsky. *Arch. f. Experim. Path. et Pharm.*, 1901.

tionnelle à leur coefficient de partage, n'élucide pas beaucoup sur le mécanisme de leur action.

En définitive, c'est le protoplasma cellulaire qui doit être touché et la doctrine de H. MEYER et OVERTON ne nous éclaire pas sur ce sujet.

CHAPITRE III

CHIMIE PHARMACODYNAMIQUE

Nos connaissances sur les séries des composés qui sont susceptibles de déterminer la narcose plus ou moins complète, sont encore fort incomplètes et nous avons vu que les faits mis en lumière par BINZ, par RICHET, par SCHMIEDERBERG, par BAUMANN et KAST, n'étaient pas susceptibles de généralisation. Cependant, d'une manière empirique, on classe les narcotiques en trois grandes séries :

1° Substances dont l'action est déterminée par la présence d'un halogène substitué (type chloroforme);

2° Substances dont l'action paraît être due à la présence de radicaux alkyliques (type alcool);

3° Substances dont l'action paraît être due à la présence dans la molécule d'un groupement cétonique ou aldéhydique (type paraldéhyde).

On met à part certains hypnotiques, comme la morphine, sur lesquels on n'a encore que des données insuffisantes.

Nous nous occuperons surtout dans cette étude des substances que l'on a classées dans le premier groupe, et nous verrons qu'il y a lieu de modifier considérablement

Ce chapitre n'est que le développement des résultats obtenus par MM. Brissemorët et Chevalier qui ont bien voulu nous mettre au point cette importante question.

nos conceptions au sujet de la valeur de l'halogène substitué pour la production de l'anesthésie.

On sait que les hydrocarbures de la série grasse, en particulier le méthane et l'éthane, ne possèdent aucune action narcotique à la température ordinaire et que, par contre, leurs dérivés de substitution chlorés (brome et iode) possèdent, au contraire, des propriétés narcotiques intenses.

Parmi ces dérivés, les composés chlorés sont ceux qui peuvent le plus facilement être utilisés, en raison de leur pouvoir toxique relativement moindre que celui des composés bromés et iodés.

Si l'on examine la série des composés halogénés du méthane, on a :

Méthane	CH_4
Chlorure de méthyle	CH_3Cl
Chlorure de méthylène	CH_2Cl_2
Chloroforme	CHCl_3
Tétrachlorure de carbone	CCl_4

Le premier de ces corps est inactif au point de vue physiologique; les autres, au contraire, jouissent de propriétés anesthésiques générales et toxiques.

L'introduction dans la molécule de l'hydrocarbure d'un nombre croissant d'atomes de Cl. n'augmente pas, comme l'avait pensé Binz, la valeur anesthésiante des dérivés; tandis qu'elle élève la toxicité de deux d'entre eux en modifiant en partie leur action physiologique.

Le chlorure de méthyle CH_3Cl et le chloroforme CHCl_3 sont journellement utilisés comme anesthésiques généraux. Les composés intermédiaires : le chlorure de méthylène

CH^2Cl^2 et le tétrachlorure de carbone CCl^4 jouissent également comme les précédents de propriétés anesthésiques, mais leur action toxique bulbaire énergique ne permet pas leur utilisation dans un but thérapeutique.

Comme l'a montré BRISSEMORET (1), on ne saurait admettre que le chlore, comme le voulaient HEYMANNS et BUCK, soit susceptible d'entrer en combinaison dans différents corps avec des valeurs variables.

D'autre part, ces dérivés chlorés ne doivent pas seulement leurs propriétés anesthésiques à l'halogène qu'ils contiennent parce que, s'il en était ainsi, le chlorure d'éthylène $\text{CH}^2\text{Cl} - \text{CH}^2\text{Cl}$, qui possède la même composition centésimale et par conséquent la même teneur en chlore que le chlorure d'éthylidène :



devrait posséder la même intensité d'action pharmacodynamique. Or, il n'en est rien et leur toxicité est différente.

De même, on sait que la valeur anesthésiante du méthylechloroforme CH^3CCl^3 est supérieure à celle du chlorure d'éthylène bichloré $\text{CH}^2\text{Cl} - \text{CHCl}^2$ qui possède également la même composition centésimale, et par suite la même teneur en chlore.

M. le professeur POUCHET (2) a beaucoup insisté sur les différences d'action physiologiques, que présentent entre eux ces dérivés chlorés, et a montré qu'elles étaient dues

(1) Brissemoret. *C. R. Soc. Thérap...* 1907, 23 avril.

(2) Pouchet. *Leçons de pharmacodynamie et matière médicale*. 1^{re} série, p. 287.

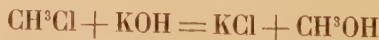
à des différences dans leur constitution chimique. BRISSEMORET, a mis en lumière, d'une façon irréfutable, *que les dérivés chlorés du formène possèdent des actions pharmacodynamiques différentes, parce qu'ils possèdent des fonctions chimiques différentes*; et il trouve dans cette série une nouvelle vérification de la loi de l'éthérification, qu'il avait ainsi énoncée il y a quelques années :

La fonction éther, au point de vue physiologique comme au point de vue chimique, est une fonction dérivée.

L'éthérification a généralement une influence sur l'intensité de l'action pharmacodynamique que possède déjà l'alcool (et peut-être l'acide), mais elle ne lui confère jamais une propriété qu'il n'aurait pas déjà à un degré quelconque.

Il a montré que les dérivés chlorés des carbures gras sont en réalité des éthers d'alcool, d'aldéhydrols ou de carbérines et en admettant cette constitution pour chacun d'eux, il devenait très facile d'expliquer les différences d'activité pharmacodynamique et de toxicité.

Le chlorure de méthyle CH^3Cl est l'éther chlorhydrique d'un alcool monovalent l'alcool méthylique CH^3OH . Saponifié par la potasse en solution aqueuse étendue, cet éther, en effet, régénère cet alcool d'après l'équation suivante :



Comme son homologue supérieur le chlorure d'éthyle, $\text{CH}^3\text{CH}^2\text{Cl}$, éther chlorhydrique de l'alcool éthylique, il est susceptible d'être employé comme anesthésique général.

En conséquence, nous pouvons prévoir que *les éthers*

d'alcool monovalents sont doués de propriétés hypnotiques en rapport avec celles de l'alcool correspondant,

OVERTON et MEYER ont donné le tableau suivant :

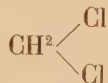
Substance	Concentration nécessaire pour déterminer la narcose	Gramme molécule par litre	Coefficient de partage ou solubilité	Huile Eau
Alcool méthylique	1 : 50-60	0,32-0,62	Solubilité $\left\{ \begin{array}{l} H = 1 : > 50 \\ E = \infty \end{array} \right.$	
— éthylique	1 : 70-80	0,27-0,31	Coefficient de partage, env. $\frac{1}{30}$	
— propylique normal	1 : 150	0,11	— — — — — $\frac{1}{8}$	
— Isopropylique	1 : 130	0,13	Solubilité $\left\{ \begin{array}{l} H = \infty \\ E = 1 : 12 \end{array} \right.$	
— Butylique normal.	1 : 350	0,088	Coefficient de partage, env. 6	
— Isobutylique	1 : 300	0,045	Solubilité, $E = 1 : 10$	
— Butylique tertiaire (Triméthylcarbinol)	1 : 100	0,13	Solubilité $\left\{ \begin{array}{l} H = \infty \\ E = \infty \end{array} \right.$	
— Hydrate d'amylène (Diméthyléthylcarbinol)	1 : 200	0,057	Solubilité $\left\{ \begin{array}{l} H = \infty \\ E = 2 \text{ } \%$ \end{array} \right.	
— Caprylique	1 : 200	0,0004		
	Pas de narcose en solution saturée			
— Cétylique			Presque insoluble dans l'eau et l'huile	

Dans ce tableau, on le voit, la solubilité de l'alcool cétylique $C^{16}H^{33}OH$ dans les huiles est trop faible pour pouvoir déterminer des phénomènes de narcose, même employé à fortes doses. Les alcools plus élevés que l'alcool cétylique comme l'alcool cérylique $C^{27}H^{55}OH$ et l'alcool mélissylique $C^{30}H^{61}OH$, ne déterminent pas non plus de narcose.

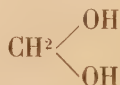
L'alcool méthylique et l'alcool éthylique déterminent la narcose des cellules végétales et des protozoaires à des concentrations déjà trois fois moindres que celles nécessaires pour obtenir la narcose des têtards ; tandis qu'au

contraire, les alcools supérieurs ne narcotisent les cellules des plantes qu'à des concentrations huit à dix fois plus grandes. Il faut donc tenir compte avec ces deux alcools de l'action physique qu'ils exercent sur les éléments cellulaires. Leurs éthers sont fortement anesthésiques, les éthers des autres alcools le sont également mais à un degré moindre et en relation étroite avec le pouvoir anesthésique de l'alcool générateur.

Le chlorure de méthylène



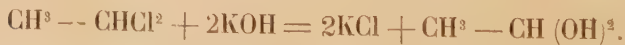
est un éther d'aldéhydrol ; ou hydrate d'aldéhyde d'éther chloré c'est de l'aldéhydrol méthylique



Son homologue supérieur, le chlorure d'éthylidène,



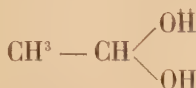
est également l'éther chlorhydrique de l'hydrate de l'aldéhyde ordinaire. Sous l'influence des solutions alcalines étendues, ces éthers retournent au type aldéhyde et on obtient :



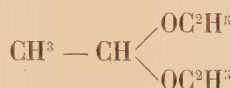
Mais cet hydrate d'aldéhyde n'est stable qu'à la température de -90° , et il perd une molécule d'eau à la température ordinaire en fournissant l'aldéhyde :



Les éthers d'aldéhydrols en général sont doués de propriétés narcotiques et les acétals doivent être considérés comme tels :



Aldéhydrol.



Acétal.

L'acétal ordinaire possède comme hypnotique une action faible et incertaine et de plus, il se comporte comme un toxique du cœur.

Ils peuvent également être considérés comme des éthers oxydes de glycols dont les deux groupes fonctionnels seraient fixés au même atome de carbone.

Tous ces éthers d'aldéhydrols ne sont pas cependant utilisables et la toxicité du chlorure de méthylène comme celle du reste de son homologue supérieur empêche de les employer en thérapeutique.

M. RAPHAËL DUBOIS (1) a, en effet, montré qu'à la suite d'une seule inspiration de ce gaz, il fut pris d'un vertige violent, suivie d'une syncope brusque assez grave.

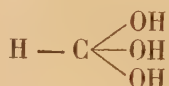
Il existe également des éthers oxydes de triols dont les trois groupes fonctionnels sont fixés au même atome de carbone : ce sont les éthers de carbérines.

Le chloroforme doit être considéré comme un éther de carbérine et il faut lui donner la formule de constitution suivante :

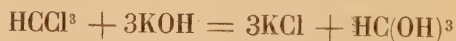


(1) R. Dubois. *Soc. Biologie*, 1904, t. I, p. 492.

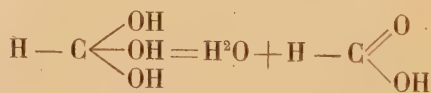
Ainsi envisagé c'est l'éther chlorhydrique de la carbérine formique ou hydrate de l'acide formique :



Un certain nombre de réactions viennent à l'appui de cette hypothèse, c'est ainsi que sous l'influence des alcalis, en solution aqueuse, il donne naissance à la carbérine formique :



Mais cette carbérine formique n'est pas stable à la température ordinaire et elle perd au moment de sa saponification une molécule d'eau pour donner de l'acide formique :



De même le méthyl-chloroforme $\text{CH}^3 - \text{CCl}^3$ est l'éther chlorhydrique de la carbérine acétique :

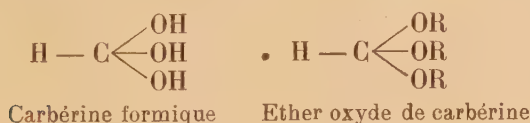


qui donne également, par déshydratation, naissance à l'acide acétique. On sait quelle est l'importance des propriétés anesthésiques de ces deux corps, qui possèdent

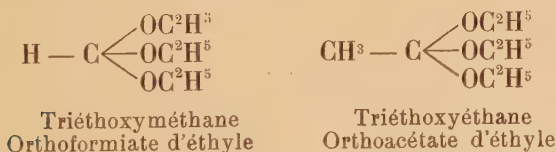
une action pharmacodynamique supérieure à celle de tous les anesthésiques généraux actuellement connus.

Les carbérines libres pas plus que les aldéhydrols ne sont pas isolables. Mais leurs éthers peuvent être facilement préparés, et les travaux de BRISSEMORET et CHEVALIER ont montré que les éthers oxydes des carbérines, désignés sous le nom d'ortho-éthers, beaucoup plus stables à l'air, mais cependant facilement dissociés par les acides étendus en alcool et acide, possèdent des propriétés les rapprochant des anesthésiques et des hypnotiques.

Ils possèdent la formule générale suivante :



BRISSEMORET et CHEVALIER ont étudié l'orthoformiate d'éthyle et l'orthoacétate d'éthyle



dont nous reparlerons plus loin.

On le voit, nous pouvons donc conclure que *les éthers de carbérines possèdent des propriétés hypnoanesthésiques*.

Le tétrachlorure de carbone CCl^4 est considéré par BRISSEMORET comme l'éther tétrachlorhydrique d'un alcool particulier, l'acide orthocarbonique $\text{C}(\text{OH})^4$.

Traité par la potasse alcoolique à chaud, ce corps se détruit avec formation de carbonate et de chlorure de potassium.

L'équation suivante représente la réaction terminale :

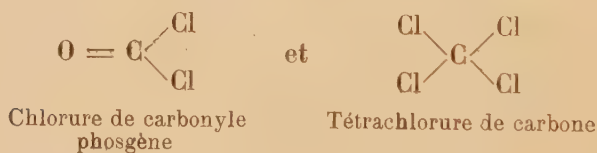


qui montre bien la relation de cet éther avec l'acide carbonique.

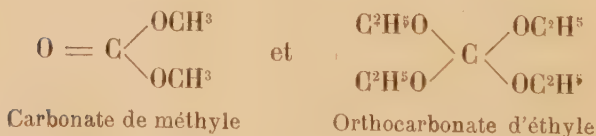
On considère que cet acide carbonique peut donner naissance à deux hydrates instables :



pouvant donner naissance aux éthers correspondants :



On peut également obtenir :



Ces divers éthers sont doués de propriétés hypno-anesthésiques, mais ils sont fortement toxiques et ne peuvent être utilisés en thérapeutique.

L'acide carbonique exerce sur le bulbe une action excitante manifeste et jouit d'une certaine toxicité. Or, ces

éthers possèdent une action toxique bulbaire très énergique que nous allons mettre en évidence dans le chapitre suivant. Ces différents faits montrent donc que *les éthers de l'acide carbonique et orthocarbonique sont doués de propriétés hypno-anesthésiques, mais sont également toxiques.*

En résumé, nous reconnaissons des propriétés hypno-anesthésiques aux groupes suivants :

Ethers d'alcools monovalents ;

Ethers d'aldéhydrols ;

Ethers de carbérines ;

Ethers carboniques et orthocarboniques.

CHAPITRE IV

ETUDE PHYSIOLOGIQUE EXPÉRIMENTALE

§ I. — Ethers d'aldéhydrols.

L'action pharmacodynamique des éthers des alcools est assez connue pour qu'il ne soit pas besoin d'y insister.

En ce qui concerne les éthers d'aldéhydrols, nous connaissons également fort bien par les travaux de REGNAULD et de VILLEJEAN, ainsi que par ceux de R. DUBOIS et ROUX, l'action du chlorure de méthylène et du chlorure d'éthylidène.

LE CHLORURE DE MÉTHYLÈNE, d'après REGNAULD et VILLEJEAN, est surtout remarquable par sa toxicité très considérable. Il exerce une excitation extrêmement intense sur la moelle et détermine des phénomènes convulsifs qui ne font place à la paralysie que lorsque le bulbe est atteint à son tour en même temps que les centres respiratoire et circulatoire.

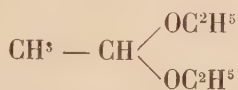
C'est un anesthésique puissant, mais qu'il est impossible d'utiliser en raison de son action toxique et des phénomènes convulsifs qu'il détermine toujours.

Avec ce corps la syncope respiratoire secondaire se produit presque toujours et est suivie presque immédiatement de la syncope cardiaque.

LE CHLORURE D'ÉTHYLIDÈNE, au contraire, possède des propriétés anesthésiques presque égales à celles du chlo-

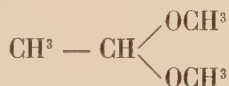
roforme. Il a été utilisé comme anesthésique par LANGENBECK et RUTHERFORD. La dose de chlorure d'éthylidène nécessaire pour provoquer l'anesthésie est plus considérable que celle du chloroforme, mais l'anesthésie est obtenue plus rapidement. C'est en réalité un anesthésique intermédiaire entre l'éther et le chloroforme, moins toxique que ce dernier et possédant en particulier une action moindre sur le cœur. Son emploi serait certainement répandu, si sa préparation avait permis de l'introduire dans la thérapeutique courante.

VON MERING (1) a le premier mis en lumière les propriétés hypnotiques de l'ACÉTAL



mais ce corps ne peut être utilisé en thérapeutique ; car il faut, pour obtenir un effet certain, l'administrer à des doses considérables : 5 à 10 grammes et il produit alors en même temps des phénomènes convulsifs. De plus, c'est un dépresseur cardiaque énergique et il a déterminé des accidents toxiques. Au réveil, on voit souvent se produire de la céphalalgie, des nausées, des vomissements.

Le DIMÉTHYLACÉTAL

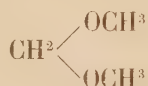


est également doué de propriétés narcotiques. Il a été utilisé par VON MERING et FISCHER pour déterminer l'anesthé-

(1) Von Mering *Klin. Woch.*, 1882, 43.

sie générale. Ils employaient un mélange de deux volumes de cet acétal et d'un volume de chloroforme.

Enfin on a utilisé comme hypnotique le MÉTHYLAL



diméthylate de méthylène, et le diméthylacétal



diméthylate d'éthylidène, qui ont été confondus sous le même vocable méthylal pendant un certain temps. Le premier de ces corps est seul resté dans la pratique. Le méthylal fut étudié par PERSONALI puis par MAIRET et COMBEMALE (1) et par LEMOINE, de Lille (2).

On a observé que chez les animaux des doses de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par kilogramme d'animal amenaient, au bout de quinze à soixante minutes, un sommeil calme, sans anesthésie. Avec une dose supérieure, le sommeil devient profond, dure plusieurs heures et les excitations doivent être intenses pour le faire cesser.

Avec des doses toxiques (environ 2 grammes par kilogramme), on observe deux phases : d'abord de la somnolence avec affaiblissement musculaire et phénomènes paralytiques surtout marqués à l'arrière-train, pouvant se généraliser progressivement. On constate en même temps

(1) Mairet et Combemale. *Progrès médical*, 1887, n° 27.

(2) Lemoine. *Gazette médicale*, 1887.

de l'hyperexcitabilité musculaire avec quelquefois des secousses convulsives, de la diminution de la sensibilité générale et sensorielle. Les pupilles sont dilatées, on note de l'hypothermie et une légère exagération de fréquence du pouls et de la respiration qui devient difficile et s'effectue en plusieurs temps.

Au bout de deux à trois heures, tous ces phénomènes s'effacent progressivement et il ne reste plus que le sommeil avec ses caractères habituels. Au réveil, l'animal reste abruti et sans appétit pendant plusieurs jours.

Lorsque la dose est mortelle, on constate de la congestion cérébro-bulbaire, les poumons sont asphyxiques, le cœur est en diastole, les reins sont fortement congestionnés dans leur partie corticale.

Chez l'homme, il faut en administrer une dose de 1 à 4 grammes en potion pour pouvoir obtenir le sommeil, qui s'accompagne d'accélération cardiaque, de ralentissement des mouvements respiratoires et d'une baisse de la tension sanguine. C'est un bon narcotique, peu toxique, mais son action est fugace en raison de son élimination rapide.

Le méthylal, comme du reste tous les acétals, qui possèdent une action très voisine de celle-ci, présente une action élective sur l'encéphale et les centres bulbo-médullaires et c'est un antagoniste précieux dans l'intoxication par la strychnine. Ce n'est qu'à fortes doses qu'il est susceptible de déterminer des accidents gastriques et une baisse de la tension sanguine due à l'action exercée sur le myocarde, contemporaine du ralentissement respiratoire provoqué par la paralysie bulbaire.

§ II. — **Ethers carboniques et orthocarboniques.**

Parmi les éthers de cette série, deux d'entre eux possèdent une action pharmacodynamique bien étudiée. Ce sont : le gaz phosgène et le tétrachlorure de carbone.

L'oxychlorure de carbone ou gaz phosgène est un éther carbonique. Il se produit lors de la décomposition du chloroforme au contact d'une flamme, ou plus simplement lorsqu'il a été soumis à l'insolation en présence de l'air. C'est un gaz excessivement irritant pour les muqueuses. Il détermine d'abord la production d'un hoquet violent, puis, la syncope primitive, lorsqu'il est mélangé au chloroforme que l'on emploie pour l'anesthésie.

LEWIN (1) a étudié son action chez les animaux et a pu constater, qu'il se conduisait comme un poison du bulbe et comme un irritant local, déterminant de la dyspnée, puis des convulsions se terminant infailliblement par la mort.

On en avait fait un poison globulaire, mais l'examen spectroscopique du sang a montré qu'il n'y avait aucune modification des globules et de l'hémoglobine.

Le tétrachlorure de carbone est un éther orthocarbonique. Ce corps se conduit également comme un toxique violent. L'inhalation de ses vapeurs fait rapidement périr les animaux à sang chaud, et il ne peut, malgré son pouvoir hypno-anesthésique, être utilisé en thérapeutique, en raison de son action toxique bulbaire.

(1) Lewin. *Arch f. Path. Anat.*, LXXVI, 1879.

REGNAULD et VILLEJEAN résument ainsi son action pharmacodynamique :

Le tétrachlorure de carbone comme les autres dérivés chlorés du formène, est susceptible de produire l'anesthésie ou au moins l'analgésie, lorsqu'il est utilisé en inhalation.

Ce composé détermine rapidement des phénomènes persistants d'agitation intense, accompagnés de contractures et de mouvements cloniques.

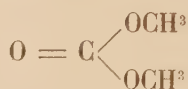
Les réflexes oculaires et tendineux persistent pendant toute la durée de ces phénomènes, alors que leur abolition est un des premiers symptômes de l'anesthésie par le chlorure de méthyle, le chlorure de méthylène et le chloroforme.

Si l'inhalation du tétrachlorure de carbone est continuée, ces symptômes s'atténuent et cessent. L'abolition des réflexes oculaires et la résolution musculaire sont immédiatement suivies d'une syncope cardiaque irrémédiable, qui tue l'animal. En un mot, suivant l'heureuse expression de P. BERT la zone maniable de cet anesthésique est nulle ou tout au moins insaisissable.

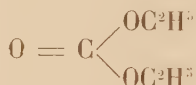
Chez l'homme, l'inhalation de ces vapeurs détermine rapidement de la toux, parfois même des vomissements. On a noté de la céphalée, de l'irrégularité du pouls, qui devient petit, de la cyanose, de la mydriase.

On a signalé des cas de narcose déterminés accidentellement, à la suite desquels on a toujours constaté des phénomènes d'engourdissement et de céphalée persistants.

Nos recherches ont porté sur le carbonate neutre de méthyle



et le carbonate neutre d'éthyle



et sur l'orthocarbonate d'éthyle



Ce sont tous des corps liquides à point d'ébullition élevé, mais cependant volatils, très solubles dans l'huile d'olive, presque insolubles ou du moins très peu solubles dans l'eau.

Les carbonates d'éthyle et de méthyle possèdent la même action pharmacodynamique. Il semble cependant que le carbonate d'éthyle possède une action plus énergique, mais aussi son pouvoir toxique est également augmenté.

Les animaux à sang froid sous l'influence des vapeurs de carbonate d'éthyle ou de méthyle présentent d'abord des phénomènes d'excitation très marqués, se traduisant par des sauts brusques et répétés; puis, au bout de quelques minutes, les mouvements deviennent moins vifs et un peu plus tard l'animal se tient complètement immobile. Seuls les mouvements respiratoires persistent ralentis. L'animal

à cette période, répond mal aux excitations, puis ne répond plus du tout. On constate une perte de la motilité et de la sensibilité, et les réflexes sont abolis. L'excitation électrique du muscle est encore positive, mais le nerf ne répond plus que faiblement à une excitation violente (bobine fil fin). Lorsqu'on examine le cœur de la grenouille soumise à l'action des vapeurs de carbonate d'éthyle ou de méthyle, on constate que le nombre des battements cardiaques diminue considérablement tout en conservant leur énergie, lorsque l'anesthésie se produit.

Les animaux sous cloche meurent au bout de 40 à 50 minutes par arrêt cardiaque et respiratoire. Le cœur s'arrête en diastole, le muscle cardiaque est encore faiblement excitable électriquement. Si on retire les animaux au bout de 15 à 20 minutes, on voit d'abord réapparaître la sensibilité, puis la motricité et l'animal revient à l'état normal au bout d'une demie-heure environ. Voici à titre documentaire une de nos expériences sur la grenouille.

EXPÉRIENCE I

Grenouille verte, 40 grammes, vigoureuse, mise sous une cloche d'environ cinq litres. Au milieu de la cloche se balance un tampon d'ouate imbibés de carbonate d'éthyle.

Mise sous cloche à 1 h. 25.

1 h. 30. Sauts vigoureux et répétés, l'animal se dresse contre es parois.

1 h. 35. L'animal se calme, mouvements paresseux.

1 h. 40. Immobilité complète. Excité, il ne répond pas. Cependant une patte postérieure étendue est ramenée lentement.

1 h. 43. L'animal est flasque. Plus de réflexes.

Excitation mécanique impuissante.

Excitation électrique du muscle positive.

1 h. 50. L'animal est retiré de la cloche, mise à nu du sciatique. Isolement. Excitation électrique ne donne aucun résultat.

Excitation du muscle faible.

Ouverture du thorax. Cœur bat lentement avec énergie.

Remis sous la cloche ; les battements cardiaques se ralentissent progressivement, puis le ventricule cesse de battre, les oreillettes persistant encore quelques minutes. Cœur en diastole, excitable faiblement par fort courant. Nerfs inexcitables. Muscles facilement excitables.

Une injection d'un demi-centimètre cube dans les sacs lymphatiques dorsaux détermine au bout de quelques minutes (3 à 4) l'établissement de la paralysie. Cet état d'hypno-anesthésie dure environ une heure et demie, puis l'animal se rétablit progressivement.

Avec cure dose de 1 centimètre cube, la mort survient rapidement sans qu'on s'en aperçoive.

Chez les animaux à sang chaud (cobayes, lapins), on peut facilement mettre en évidence ces propriétés hypno-anesthésiques, soit en faisant inhaler ces vapeurs, soit en injectant dans le péritoine une certaine quantité de ces substances qui ne sont que faiblement irritantes et s'absorbent facilement par cette voie. Déjà, au bout de deux minutes, on perçoit l'odeur très nette de la substance, qui s'élimine par la voie pulmonaire.

EXPÉRIENCE II

Cobaye russe, jaune et blanc. Poids, 480 grammes. Placé sous une cloche d'environ 8 litres, contenant un tampon d'ouate imbibé de carbonate d'éthyle, à 2 h. 20.

L'animal manifeste presque immédiatement de l'agitation. Il saute et se meut avec inquiétude ; puis, au bout de quelques minutes, il présente une démarche spasmodique.

2 h. 25. Les mouvements de l'animal deviennent précipités et s'entremêlent de tremblements. La respiration est fréquente.

2 h. 30. Il tombe sur le flanc. Respiration précipitée, spasmodique. Tremblements généralisés.

2 h. 35. Disparition de la sensibilité, diminution des réflexes. Respiration ralentie, profonde, spasmodique, avec projection de la tête en arrière et mouvements prononcés des mâchoires. Paralyse complète, corps flasque dans l'intervalle des mouvements convulsifs.

2 h. 37. Quelques grandes respirations, puis arrêt complet. Perte totale de la sensibilité et des réflexes, cœur fortement ralenti, faible et intermittent.

2 h. 40. Mort.

Autopsie. — Cœur en diastole.

Poumons peu congestionnés.

Cerveau congestionné.

Reins, foie faiblement congestionnés.

EXPÉRIENCE III

Cobaye mâle, blanc et jaune, oreille droite noire.

Poids : 480 grammes. Température : 37°8.

1 h. 50. Injection intra-péritonéale de 2 centimètres cubes de carbonate d'éthyle.

1 h. 55. L'animal présente des phénomènes d'agitation, il saute dans sa cage et ne reste pas en place un instant.

1 h. 58. Il présente de l'incertitude de la démarche, tombe puis se relève, et de nouveau retombe après quelques mouvements maladroits.

2 h. 03. L'animal se calme, il présente de la paresie surtout dans les membres postérieurs. On voit survenir quelques tressaillements.

2 h. 05. L'animal est aplati sur le ventre et réagit mal aux excitations mécaniques et douloureuses. Les reflexes sont diminués, mais nets. Respiration précipitée.

2 h. 08. L'animal tombe sur le flanc et n'essaye pas de se relever. Il ne réagit plus et fait seulement de légers mouvements lorsqu'on le pince. La respiration se ralentit, devient profonde, pénible, et les mouvements d'inspiration s'accompagnent de mouvements de la tête et de la partie antérieure du corps.

2 h. 12. On ne constate plus que de rares mouvements respiratoires. Le corps est complètement flasque. Le cœur ne bat plus que rarement faiblement et d'une façon irrégulière. Température: 32°1. Disparition totale de la sensibilité et des reflexes.

2 h. 15. Mort.

EXPÉRIENCE IV

Cobaye blanc, yeux noirs, joues jaunes (femelle).

Poids : 470 grammes. Température : 37°5.

1 h. 48. Injection intra-péritonéale de 1 centimètre cube de carbonate de méthyle.

1 h. 58. Incertitude dans la démarche, parésie du train postérieur, ivresse.

2 h. 17. L'animal est abruti, mais il ne reste pas sur le dos. Incoordination motrice.

2 h. 30. Excitation, mouvements continuels.

2 h. 40. L'animal tombe sur le côté et s'endort. Trémulations convulsives générales avec disparition de la sensibilité et des reflexes.

2 h. 50. Température : 29°6.

3 h. 40. L'animal se remet sur pied, titubation incoordination motrice.

Le lendemain l'animal mange et court en cage.

Comme on peut le voir à la lecture de ces quelques observations, le carbonate de méthyle et le carbonate d'éthyle paraissent jouir des mêmes propriétés pharmacodynamiques et toxiques.

Après une période d'excitation de peu de durée, on voit se produire une diminution de la sensibilité, de la somnolence, de la parésie, accompagnées de mouvements de trémulation généralisés et même de véritables convulsions. Puis, on constate une abolition progressive de la motilité, de la sensibilité et des reflexes, en même temps la respiration primitivement accélérée devient spasmodique, se ralentit et finalement s'arrête, alors que le cœur continue encore à battre faiblement pendant quelques minutes encore.

Nous avons pu obtenir la mort des animaux (cobayes) avec une dose minima de 1 centimètre cube, 5 à 2 centimètres cubes par kilogramme d'animal avec le carbonate d'éthyle ; tandis qu'il faut atteindre des doses de 2 cmc. 5 à 3 cmc. 5 de carbonate de méthyle ; lorsqu'on opère par voie intra-péritonéale.

Lorsque les animaux sont placés sous une cloche au contact de vapeurs saturées, on obtient difficilement la

mort avec du carbonate de méthyle en laissant les animaux pendant 20 minutes dans cet atmosphère ; tandis qu'au bout de 15 minutes le carbonate d'éthyle détermine toujours des accidents mortels.

Il est à remarquer que les vapeurs de carbonate d'éthyle sont beaucoup plus irritantes que celles de carbonate de méthyle, et que cette propriété doit certainement jouer un rôle dans l'évolution des phénomènes toxiques.

L'orthocarbonate d'éthyle, que nous avons également étudié par comparaison, est moins hypno-anesthésique mais plus toxique que les corps précédents.

Par inhalation, on obtient chez les grenouilles des phénomènes d'hypno-anesthésie, mais seulement au bout d'un temps très long et après une période d'hyperexcitabilité : cet état est presque toujours suivi de mort.

Par injection hypodermique dans les sacs lymphatiques dorsaux, on observe assez rapidement une paralysie avec diminution, mais non abolition totale de la réactivité aux excitations électriques. De plus, au bout d'un certain temps, l'animal étant dans l'impossibilité de se mouvoir, on voit apparaître des secousses convulsives, surtout appréciables dans les pattes postérieures. Ces secousses disparaissent à la suite de la section de la moelle et sont uniquement d'origine centrale.

EXPÉRIENCE V

Grenouille verte, 25 grammes, mise sous une cloche d'environ 5 litres au milieu de laquelle se balance un tampon de ouate imbibée d'orthocarbonate d'éthyle.

2 h. 10. Entrée dans la cloche.

2 h. 25. Mouvements, sauts vigoureux et répétés.

2 h. 25. L'animal se calme, les mouvements deviennent paresseux. Il ne se déplace que sous l'influence d'une excitation.

2 h. 45. Immobilité absolue, l'animal ne réagit presque plus. Seule, une excitation électrique violente détermine une réaction locale.

2 h. 55. Apparition de mouvements convulsifs légers.

3 heures. Sortie de la cloche.

3 h. 15. Réapparition légère de la motilité, mouvements convulsifs plus accentués.

3 h. 20. Section de la moelle, cessation des mouvements convulsifs.

4 heures. Mort.

EXPÉRIENCE VI

Größe grenouille, 65 grammes, vigoureuse.

Injection sous la peau de la cuisse de 1/3 de centimètre cube d'orthocarbonate d'éthyle à 2 h. 10. L'animal fait quelques sauts, mais se calme assez vite.

2 h. 14. L'animal est étendu sur le ventre, les pattes écartées, les yeux, et ne fait aucun mouvement en dehors des mouvements respiratoires. Les pattes étendues reprennent cependant leur position première lentement, mais l'animal ne fait aucun mouvement de défense.

2 h. 17. L'animal se laisse placer dans toute les positions sans réagir. Réaction musculaire locale par excitation électrique violente. Mouvements respiratoires ralentis peu marqués.

2 h. 25. Sciatique mis à nu. Excitation électrique négative. Excitation musculaire positive.

Cœur mis à nu fortement ralenti, se vide encore bien.

2 h. 40. Les oreillettes seules battent. L'excitation électrique du ventricule détermine une série de contractions faibles ; puis, le cœur s'arrête à nouveau.

Chez les animaux à sang chaud, l'inhalation de vapeurs d'orthocarbonate d'éthyle ne détermine que des phénomènes peu marqués, et il faut, pour obtenir des accidents d'ivresse, d'incoordination motrice et de tremblements, saturer pour ainsi dire l'atmosphère de la cloche dans laquelle l'animal est enfermé, et l'y laisser au moins 15 à 20 minutes. On ne détermine jamais par cette méthode l'hypno-anesthésie vraie, mais seulement des phénomènes asphyxiques.

Chez le chien, en employant un masque et en forçant l'air à traverser une couche épaisse de tarlatan imbibée d'orthocarbonate d'éthyle, on n'arrive pas également à l'anesthésie : mais on détermine des phénomènes d'excitation violente, accompagnés de mouvements respiratoires désordonnés. L'animal, mis en liberté, présente, pendant un certain temps après, des phénomènes d'ivresse et d'incoordination motrice.

Si l'on injecte aux animaux des doses relativement faibles de ce corps, on constate rapidement des phénomènes de paralysie avec diminution, puis abolition des réflexes ; mais, en même temps, on voit survenir des convulsions toniques et des tremblements généralisés, indices d'une action toxique bulbaire.

EXPÉRIENCE VII

Cobaye russe, 420 grammes.

Injection à 4 h. 25 de 1 cmc. 5 d'orthocarbonate d'éthyle dans le péritoine

L'animal présente presque immédiatement de l'agitation avec mouvements de mâchoire et de la tête, sauts, cris.

4 h. 30. Titubation, incoordination motrice.

4 h. 35. Se calme, parésie du train postérieur, somnolence.

4 h. 37. Tombe sur le côté et présente des mouvements convulsifs violents, toniques, avec tremblements généralisés et opisthotonos. Crises entrecoupées par des périodes de calme. Grandes respirations spasmodiques.

4 h. 42. Convulsions subintrantes.

4 h. 50. Calme relatif. Grandes respirations rares. Insensibilité complète, perte des réflexes.

4 h. 53. Mort.

Autopsie. — Cœur en diastole facilement excitable électriquement.

Muscles excitables.

Poumons légèrement asphyxiques.

Cerveau congestionné, surtout à la base.

Reins, foie faiblement congestionnés.

Chez le cobaye, la dose toxique minima est d'environ trois quarts de centimètre cube à 1 centimètre cube par kilogramme d'animal.

Avec des doses de un demi à 1 centimètre cube par kilogramme d'animal, les périodes convulsives sont de longue durée et les animaux ne meurent que tardivement, au bout de huit à vingt-quatre heures.

Chez le chat, nous avons constaté une sensibilité particulière et les animaux meurent brutalement en quelques minutes, au milieu d'une agitation folle, se terminant brusquement par une convulsion tétanique avec arrêt respiratoire.

Chez le chien, il faut atteindre des doses de 3 à 4 centimètres cubes par kilogramme d'animal. La période d'ébriété est assez prolongée, elle s'accompagne d'une agitation remarquable avec cris, sauts, hallucinations. Dès que la parésie apparaît chez un animal, on voit se produire des vomissements, des évacuations alvines et les phénomènes convulsifs se montrent. Il n'y a pas, à proprement parler, de période d'hypnose chez cet animal.

§ III. — Ethers de carbérines.

Nous avons vu que le chloroforme et le méthylchloroforme, dont le pouvoir anesthésique est considérable et dont la toxicité est relativement faible, doivent être considérés comme des éthers chlorhydriques de carbérines. BRISSEMORET a recherché si les éthers oxydes de carbérines n'étaient pas doués de propriétés analogues et dans des expériences avec CHEVALIER, a montré que l'orthoformiate d'éthyle et l'orthoacétate d'éthyle sont doués de propriétés hypno-anesthésiques, qui se manifestent facilement chez les animaux à sang froid ; alors que chez les animaux à sang chaud, elles provoquent simplement le sommeil ou même une simple atténuation des propriétés fonctionnelles du système nerveux central. Quoique l'or-

thoacétate d'éthyle soit doué des mêmes propriétés que l'orthoformiate d'éthyle, nous n'en parlerons pas ici, car nous n'en avons eu entre les mains qu'une faible quantité, qui nous a permis d'en reconnaître seulement l'action générale, mais non d'en faire une étude complète nécessaire pour pouvoir évaluer les différences d'activité.

Lorsqu'on place une grenouille sous une cloche, dans laquelle sont répandues des vapeurs d'orthoformiate d'éthyle, on constate qu'au bout de peu de temps se produisent d'abord de légers phénomènes d'hyperexcitabilité, puis, l'animal tombe dans un état de torpeur, d'où on ne le tire que difficilement. Au bout d'un certain temps, on voit disparaître complètement la motilité, la sensibilité; mais on ne voit jamais les reflexes disparaître d'une façon totale. Ces phénomènes se dissipent assez rapidement, lorsque l'animal est de nouveau placé dans une atmosphère normale, et cela sans laisser de traces appréciables.

L'hypnose déterminée chez les animaux à sang froid est en tous points semblable à celle déterminée par l'éther ou le chloroforme; elle se produit cependant moins rapidement, et il faut que la saturation de l'air par les vapeurs soit assez forte, sinon on ne voit se manifester que des phénomènes d'excitation.

EXPÉRIENCE I

Grenouille rousse, 33 grammes, placée sous une cloche d'environ 5 litres, contenant un tampon d'ouate imbibée d'orthoformiate d'éthyle.

Au bout de 10 minutes : hyperexcitabilité, mouvements précipités, sauts.

Au bout de 17 minutes : le calme se produit et l'animal se cale contre la paroi de la cloche sans plus bouger.

Au bout de 22 minutes : parésie musculaire, l'animal réagit mal aux excitations et les mouvements de défense sont lents.

Au bout de 27 minutes : sommeil, paralysie motrice, diminution considérable de la sensibilité.

La grenouille reste en cet état pendant 1 h. 30.

Sortie de la cloche, elle se met de nouveau à sauter au bout de 10 minutes.

Pendant la période de sommeil, l'excitation électrique des muscles donne un résultat plus accentué que l'excitation du nerf.

Le cœur est fortement ralenti, mais le ventricule se vide bien et les battements sont énergiques.

Lorsqu'on injecte dans les sacs lymphatiques dorsaux une petite quantité d'orthoformiate d'éthyle, on voit se produire les mêmes phénomènes que dans l'expérience précédente ; mais la période d'excitation est presque nulle et l'animal tombe rapidement en état d'hypnose.

Il suffit, chez une grenouille, d'injecter un demi-centimètre cube d'orthoformiate pour voir se produire ces différents phénomènes.

Chez les animaux à sang chaud, on obtient par inhalation des phénomènes variables suivant la quantité d'orthoformiate utilisée. Si l'on place un cobaye sous une cloche, où se trouve un tampon d'ouate imbibée de ce liquide, on voit d'abord se produire une période d'hyperexcitabilité, puis une période de dépression de torpeur, n'allant cependant pas jusqu'à la production du sommeil, quel que soit

le temps pendant lequel l'animal est soumis à l'action de ces vapeurs.

Si on opère sur le chien et qu'on lui fasse respirer de l'air saturé de vapeurs d'orthoformiate, soit au moyen d'un masque, soit en pratiquant chez lui la respiration artificielle après ouverture de la trachée, l'air barbotant dans une série de flacons contenant de l'orthoformiate d'éthyle : on voit d'abord se produire une période d'excitation violente et prolongée avec ivresse, incoordination motrice, hallucinations, cris ; puis une période de calme, qui peut se transformer en période de sommeil, à condition de maintenir pendant un certain temps l'animal avec une atmosphère renfermant proportionnellement une petite quantité d'air et une forte quantité de vapeurs d'orthoformiate d'éthyle. Dans ces conditions, il peut être considéré comme un hypno-anesthésique vrai, déterminant la perte de connaissance, l'abolition de la sensibilité, la résolution musculaire (incomplète il est vrai) et, sinon la disparition totale, du moins un amoindrissement considérable de la réflectivité. Cette période d'anesthésie confirmée est difficile à maintenir ; dès que l'air n'est plus entièrement saturé de vapeurs d'orthoformiate d'éthyle, l'animal se réveille, tout au moins partiellement, et la motilité réapparaît en même temps que la sensibilité.

Il est exceptionnel d'obtenir ainsi la mort des animaux ; lorsqu'elle se produit, elle est due en grande partie à l'asphyxie par défaut d'oxygène et non à l'action toxique vraie de la drogue.

Du reste cette substance, contrairement à ce qui se passe avec les autres hypnoanesthésiques, ne se conduit

pas comme un dépresseur du cœur, et l'on n'observe jamais la chute de la pression sanguine et la diminution de l'énergie des contractions cardiaques, qui se montrent avec tous ces médicaments à la période de l'hypnose. Au contraire, comme nous le montrent les tracés que nous publions, on peut constater une légère augmentation de la pression sanguine, accompagnant un léger ralentissement des battements cardiaques, qui deviennent plus amples.

Si on administre l'orthoformiate d'éthyle en injection intra-péritonéale à un cobaye ou à un chien, on constate des phénomènes analogues aux précédents, mais dans ce cas la période d'hyperexcitabilité cérébrale d'ivresse est encore beaucoup plus nette que lors de l'inhalation. L'hypnose est obtenue seulement avec des doses fortes : chez le chien, avec une dose de 2 centimètres cubes et demi par kilogramme d'animal, on obtient un sommeil calme d'une durée d'environ deux heures, précédé d'une période d'ivresse et d'incoordination motrice tout à fait nette et fort prolongée.

Des doses plus fortes déterminent la mort chez le cobaye comme le montre les expériences ci-dessous.

EXPÉRIENCE II

Cobaye noir et blanc, joue gauche noire, collier blanc. Poids 450 grammes. Température, 37°5.

1 h. 46. Injection intra-péritonéale de 3 centimètres cubes d'orthoformiate d'éthyle.

1 h. 50. L'animal présente des symptômes d'incoordination, titube puis tombe de sommeil.

2 heures. Sommeil calme, salivation.

2 h. 15. Température 32°. Atténuation des réflexes. Respiration ralentie, cœur ralenti.

2 h. 35. Abolition des réflexes. Respiration prolongée et arythmie respiratoire.

2 h. 48. Température 27°3.

3 h. 10. Mort.

Autopsie. — Cerveau congestionné.

Cœur en diastole.

Poumons asphyxiques.

Foie, reins congestionnés légèrement.

EXPÉRIENCE III

Cobaye russe, robe noire, nez blanc, femelle.

Poids 420 grammes. Température 36°8.

1 h. 45. Injection intra-péritonéale de 8 centimètres cubes d'orthoformiate d'éthyle.

1 h. 47. L'animal chancelle et tombe ; on observe des trépidations convulsives des membres et de l'affolement des réflexes même cornéens. Salivation.

1 h. 52. Température, 32°7. Respiration ralentie, cœur ralenti (400). Abolition des réflexes.

2 h. Respiration lente, dyspnéique, spasmodique. Température, 29°8.

2 h. 07. Mort.

Autopsie. — Cerveau : congestion cérébrale.

Cœur en diastole gonflé.

Poumons peu asphyxiques.

Reins, foie congestionnés.

Les diverses expériences que nous avons ainsi faites nous permettent de résumer ainsi l'action pharmacodynamique de l'orthoformiate d'éthyle :

L'orthoformiate d'éthyle s'absorbe facilement par toutes les voies, il n'est pas irritant pour les tissus, il s'élimine en partie en nature par les poumons, une autre portion est détruite dans l'économie.

Il se conduit comme un hypno-anesthésique ou simplement comme un dépresseur du système nerveux, suivant la dose qu'on en emploie et suivant le mode d'introduction dans l'économie. La période d'hyperexcitabilité, qui se montre avant l'apparition du sommeil hypno-anesthésique, fait que ce médicament ne doit pas être employé comme tel, mais simplement comme antispasmodique proprement dit, le sommeil pouvant cependant être déterminé sans excitation marquée par l'emploi de doses successives.

L'orthoformiate d'éthyle n'exerce pas d'action importante sur la respiration et la circulation comme on pourra le constater sur les tracés ; la respiration est légèrement accélérée à la période d'hyperexcitabilité, elle est au contraire ralentie ultérieurement. Lorsqu'on emploie l'orthoformiate d'éthyle à doses insuffisantes pour déterminer l'hypnose, on peut cependant facilement constater une diminution de l'excitabilité du pneumogastrique et du laryngé supérieur, aussi bien lorsqu'on excite le bout central que le bout périphérique ; cependant les centres nerveux paraissent beaucoup plus déprimés que les extrémités sensibles périphériques.

La circulation, comme nous l'avons déjà indiquée, est fort peu modifiée et on n'observe pas l'abaissement de la

pression sanguine, qui se montre avec les autres hypno-anesthésiques ou hypnotiques. Il n'y a pas de dépression cardiaque et ce fait joint à la faible toxicité de ce produit est particulièrement intéressant à considérer.

Ne possédant pas d'action irritante pour les tissus, l'orthoformiate d'éthyle est facilement toléré par la muqueuse gastrique et ne détermine aucun trouble digestif. On constate seulement une exagération de la sécrétion salivaire et de la sécrétion bronchique; cette dernière hypersécrétion gêne même assez fortement pour pratiquer la respiration artificielle lorsqu'on expérimente sur les animaux avec la canule trachéale.

Chez les animaux soumis à l'ingestion de l'orthoformiate d'éthyle pendant plusieurs jours consécutifs, nous avons pu observer une augmentation assez considérable de la quantité d'urine excrétée, Etant donné les modifications circulatoires insignifiantes que détermine l'orthoformiate d'éthyle, nous ne pouvons interpréter cette diurèse que par une action excitante exercée sur l'épithélium rénal par ce corps, lors de son élimination en petite quantité par cette voie.

Cette diurèse ne s'accompagne d'aucun phénomène d'inflammation du côté du rein et nous n'avons pu constater dans l'urine excrétée la présence d'aucun élément anormal.

CHAPITRE V

Applications thérapeutiques de l'orthoformiate d'éthyle.

BRISSEMORET et CHEVALIER avaient mis en valeur les propriétés hypnotiques et antispasmodiques de l'orthoformiate d'éthyle et ils avaient insisté sur son peu de toxicité. Il est tout naturel que l'on ait cherché à utiliser en thérapeutique un corps jouissant de semblables propriétés.

Les expérimentateurs sont encore peu nombreux, mais les résultats qu'ils ont obtenus paraissent très satisfaisants.

Sous le nom d'Æthone, BARDET et DUGHESNE (1) ont désigné l'orthoformiate d'éthyle soluble dans l'eau. Ces auteurs l'ont utilisé en potion à la dose de vingt à trente gouttes par prise dans des cas de coqueluche, de bronchite, de trachéite et ont obtenu facilement une sédation de la toux, une diminution de l'excitabilité générale, de la tendance au sommeil, même le sommeil dans certains cas, lorsque la dose a été suffisante.

Du reste, l'orthoformiate d'éthyle, antérieurement es-

(1) Bardet et Duchesne. *C. R. Soc. de Thérap.*, 23 avril 1907.

sayé dans le service du docteur VARIOT (1), avait donné des résultats analogues : mais ordonné pour se rendre spécialement compte de son action dans la coqueluche et on avait eu tendance à en faire un spécifique. Dans quelques cas on vit bien se produire une diminution du nombre des quintes, mais ce fut surtout leur intensité qui diminua. Pour obtenir cet effet, il fallut parfois atteindre des doses qui déterminèrent de la somnolence chez les enfants. Ce phénomène fut pris pour un accident toxique et les expériences ne furent pas poussées plus loin. Etant donné ce que nous savons de l'orthoformiate d'éthyle, il peut et même doit être utilisé non seulement comme antispasmodique, mais encore dans certains cas comme hypnotique.

A notre demande, M. le professeur RÉNON voulut bien essayer l'æthone dans son service comme sédatif de la toux et comme hypnotique. Il l'employa dans trois cas de tuberculose à la période caverneuse avec toux fréquente et insomnie. A la suite de l'emploi de doses de XXX à L gouttes répétées 4 et 5 fois dans la journée, il obtint dans les trois cas une diminution considérable du nombre des quintes et les malades purent dormir la nuit entière.

Il l'utilisa également avec succès dans deux cas de trachéite avec toux spasmodique et dans un cas d'asthme.

Malheureusement, nous ne fûmes avertis que tardivement et ne pûmes prendre en détail ces observations intéressantes, qui sont nettement confirmatives des observations suivantes.

(1) *C. R. Soc. de Thérap.*, 23 avril 1907.

OBSERVATION I

Bardet. (Société de Thérapeutique, séance du 23 avril 1907).

Il s'agit d'une mère de famille atteinte de coqueluche en même temps que ses deux enfants.

Malgré son âge elle fut touchée par la contagion et si l'affection ne présenta pas des caractères spasmodiques aussi inquiétants que chez les enfants, elle n'en était pas moins fort pénible et se manifestait encore par dix ou douze accès par jour.

Je fis prendre dès le début, alors même que la maladie présentait encore un caractère grippal, trois doses journalières de 50 centigrammes d'engrimine qui furent portés à quatre lorsque le caractère coquelucheux fut reconnu.

Au commencement de janvier, c'est-à-dire à la troisième semaine de l'infection, les crises étaient particulièrement pénibles et surtout chaque accès vraiment spasmodique était prolongé par de petites crises subintrantes dues à l'irritation mécanique des voies respiratoires. C'est alors qu'ayant reconnu les propriétés calmantes vraiment remarquables de l'orthoformiate d'éthyle ou æthone, qui m'avaient été signalées par M. Duchesne et par mon ami BrisseMORET, je l'administrais à la jeune femme à raison de XXV gouttes dans de l'eau. Je ne crois pas que les accès coquelucheux aient été diminués par ce médicament, mais à partir de ce moment leur durée fut beaucoup moindre et surtout la malade fut complètement débarrassée des crises subintrantes, qui les prolongeaient très péniblement.

Ce résultat m'encouragea à employer également l'æthone chez les petits enfants et surtout chez le petit garçon dont les accès duraient encore et présentaient toujours une fâcheuse intensité. Je dois reconnaître que j'obtins ainsi une sensible diminution dans la durée et dans l'intensité des crises.

Je crois donc que si l'action antipasmodique ne fait rien

contre l'élément infectieux de la coqueluche, elle n'exerce pas moins une influence favorable sur le système nerveux et mérite par conséquent d'être utilisée.

OBSERVATION II.

Duchesne. (Société de Thérapeutique, 23 avril 1907).

Dans une famille j'ai observé le cas d'une petite fille atteinte de coqueluche et qui présentait un nombre incomptable de crises. L'æthone exerça une action remarquable et le nombre des quintes diminua de 90 p. 100 environ.

Chez une personne de soixante-dix-huit ans, épuisée par la coqueluche qu'on avait vainement combattue jusque-là, l'æthone amena une sédation peu marquée, parce que la malade se refusa à prendre les doses suffisantes du médicament, mais chez une autre malade de soixante-six ans, le nombre des accès passa, sous l'influence d'une dose normale d'æthone, de 59 à 24, du jour au lendemain.

Il faut administrer XL à L gouttes au moment du coucher et donner une nouvelle dose au milieu de la nuit : on s'abstiendra de faire prendre l'æthone au cours des crises.

En cas de toux quinteuse d'origine grippale, la même médication donne aussi d'excellents résultats.

OBSERVATION III (personnelle).

Marie B..., âgée de 2 ans. Née à terme, nourrie au sein jusqu'à cinq mois, a commencé à marcher à 12 mois ; n'a eu ses cinq premières dents qu'un mois plus tard.

En janvier l'enfant a eu la rougeole et depuis il n'a plus cessé

de tousser. Depuis quelques jours la toux augmente d'intensité. L'enfant a un peu de fièvre et la toux semble être celle d'un catarrhe ordinaire.

Le 12 mars cette toux devient plus convulsive et en même temps la fièvre tombe. La malade s'agite, fait une brusque inspiration suivie d'une série d'expirations courtes, aphones, convulsives, de plus en plus précipitées. Ensuite se produit l'inspiration longue, chantante, convulsive et la même scène recommence pour durer de une à deux minutes en moyenne. C'est une coqueluche. Il se produit 10 à 15 accès par 24 heures, de préférence la nuit. Dans l'intervalle des quintes la malade ne tousse pour ainsi dire pas. Pendant les quintes il y a rejet de mucosités filantes et glaireuses et l'accès est souvent suivi de vomissements.

A la percussion, pas de matité. A l'auscultation il y a peu de signes, toutefois la respiration est un peu soufflante à gauche et en arrière.

Tous les jours on donne à l'enfant cinq fois par jour XV gouttes d'athone dans une cuillère de sirop de tolu. Cette dose est continuée pendant 10 jours sans amélioration sensible (25 mars). Au bout de ce temps, on donne XX gouttes. Les accès deviennent moins nombreux et 3 jours après (28 mars) il n'y en a plus que 4 par 24 heures. On constate que l'enfant dort plus longtemps qu'à l'ordinaire, surtout l'après-midi. Il ne paraît cependant pas incommodé et mange bien.

Le 5 avril l'enfant continue à prendre cent gouttes par jour d'orthoformiate d'éthyle. Il a encore quelques quintes, mais elles sont moins violentes et il ne vomit plus.

Il part pour la campagne.

OBSERVATION IV (personnelle).

E. B..., commerçant, âgé de 39 ans, tousse depuis quelques jours sans avoir été calmé par les médicaments usuels : potion à l'acétate d'ammoniaque, eau de laurier cerise, teinture d'aco-

nit. La toux est au contraire persistante et dévient nettement quinteuse. L'auscultation du thorax est absolument négative et cette discordance paraît bizarre de prime abord.

Le lendemain brusquement les signes spasmodiques de la coqueluche se présentent avec une netteté parfaite. Il présente les jours suivants quinze à dix-huit quintes de toux par jour, d'intensité variable, mais dont quelques-unes sont particulièrement tenaces et le fatiguent beaucoup. Elles se terminent parfois par des vomissements et par des saignements de nez qui inquiètent.

Le 23 mai, nous ordonnons XXX gouttes d'orthoformiate d'éthyle à prendre dans l'intervalle des quintes six à sept fois pendant la journée.

Le lendemain, on observe une amélioration incontestable en ce sens que les quintes ne diminuent pas beaucoup de nombre, mais diminuent considérablement d'intensité ; les phénomènes de cyanose sont moins prononcés et les efforts de vomissements sont beaucoup plus faibles, aussi, les saignements de nez ne se reproduisent plus.

Le 27, la médication ayant été continuée, le nombre des quintes tombe à quatre ou cinq par jour, leur intensité est faible et certaines d'entre elles ressemblent à des quintes de toux de bronchite. Les nuits sont bonnes. Le malade prend avant de se coucher L gouttes en une fois et prétend s'endormir plus rapidement sous l'influence du médicament.

Revue 10 juin. Il a continué l'emploi de l'æthone mais conserve toujours deux à quatre quintes par jour dont il ne peut se débarrasser.

En résumé, l'æthone a amené chez lui non pas la cessation des quintes de toux et la guérison, mais surtout une diminution du nombre de ces quintes et de leur intensité.

OBSERVATION V

(Due à l'obligeance du docteur Lancelin.)

Mme E. G... âgée de 53 ans, présente un état général satisfaisant ; mais elle souffre depuis longtemps d'une laryngite granuleuse congestive ; elle est continuellement prise de quintes de toux sans expectoration et se plaint d'une sensation pénible de picottements dans l'arrière-gorge.

Elle est soignée depuis une quinzaine par des inhalations de vapeurs de menthol et d'eucalyptus. Le résultat pratique est à peu près nul.

Le 16 avril nous lui faisons prendre, quatre fois par jour, trente gouttes d'æthone dans un demi-verre d'eau. Sous l'influence de cette médication, nous avons pu observer les jours suivants une diminution de fréquence des quintes de toux et surtout une diminution de leur intensité. Les quintes se produisant de préférence dans la soirée et dans la nuit, nous avons fait prendre à la malade deux doses de 30 gouttes à deux heures d'intervalle, la dernière au moment de se coucher. Les quintes de la nuit sont tombées à deux et la malade se trouve très améliorée, quoique non guérie.

OBSERVATION VI (personnelle).

M. J. B..., 73 ans, atteint de bronchite chronique.

Depuis quelques mois son état s'est beaucoup aggravé et il présente nettement à l'heure actuelle de l'emphysème.

Lorsque nous voyons le malade, nous constatons qu'il présente une voussure thoracique très nette, il étouffe à la suite de quintes de toux subintrantes accompagnées de violents efforts

d'expulsion, n'amenant aucun résultat. Tout l'appareil respiratoire est atteint : on perçoit à l'auscultation de gros râles ronflants à la base et du tympanisme à la percussion. La toux est rauque et sèche, le visage cyanosé.

Nous appliquons immédiatement des ventouses sur le thorax et nous lui faisons prendre toutes les heures quinze gouttes d'orthoformiate d'éthyle dans une cuillère à soupe de sirop de tolu.

Le lendemain sous l'influence de cette médication, nous avons obtenu une sédation manifeste de l'état congestif spasmodique des poumons et le malade commençait à expectorer et à respirer plus librement.

L'administration de l'æthone a été continuée de la même façon pendant quatre jours consécutifs et l'on obtint progressivement l'amélioration des phénomènes pulmonaires.

OBSERVATION VII (personnelle).

Mlle V..., 28 ans, atteinte de la tuberculose pulmonaire à la deuxième période, très nerveuse, émotive, se plaint de quintes de toux pénibles, répétées, avec expectoration faible, survenant surtout le soir et se prolongeant pendant une partie de la nuit déterminant de l'insomnie.

Le 4 mars, on lui ordonne XXX gouttes d'orthoformiate d'éthyle en solution dans une cuillère de sirop de fleurs d'oranger quatre fois par jour, de préférence le soir et la nuit.

Revue le 7 mars, elle déclare avoir dormi la nuit dernière pendant 6 heures consécutives, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps. Les quintes de toux sont plus rares, moins prolongées et moins pénibles. Elles s'accompagnent d'une expectoration plus fluide.

Elle continue à prendre de l'æthone le soir pendant une quinzaine de jours. Les résultats continuent à être satisfaisants.

OBSERVATION VIII

(Due à l'obligeance du docteur S..., de Vichy.)

Mme X..., 41 ans, tempérament neuro-arthritique, jouit habituellement d'une excellente santé. Atteinte, dans le courant de l'hiver dernier, d'une forte grippe à forme pulmonaire, elle en garde encore trois semaines plus tard, comme reliquat, une toux nerveuse caractéristique; très insignifiante et presque nulle dans la journée, cette toux commence le soir dès que la malade est couchée, augmente graduellement de fréquence, et d'intensité pour devenir bientôt quinteuse et spasmodique, et cela d'une façon presque incessante pendant des heures entières.

Le secousses occasionnées par cette toux prolongée, l'ébranlement nerveux en résultant et surtout la privation de sommeil pendant la plus grande partie de la nuit ont amené un notable état de fatigue et d'épuisement. Le tolu, l'eau de laurier-cerise, la belladone et la morphine avaient été employés jusque-là sans aucun succès quand l'idée me vint de prescrire l'aëthone. Or, à peine avais-je administré la valeur d'une demi-cueillère à café du médicament dans un peu d'eau sucrée, que la toux, qui durait depuis plus d'une heure, cessait brusquement et la malade s'endormait d'un sommeil paisible jusqu'au lendemain matin.

Les deux soirs suivants, je recommandai encore l'absorption avant de se coucher d'une nouvelle dose d'aëthone et la toux ne réapparut plus.

M. BARDET a bien résumé dans sa communication les heureux résultats obtenus par l'orthoformiate d'éthyle :

« Au cours de cet hiver, où la grippe a fourni une quantité considérable de toux spasmodiques, j'ai pu me rendre compte facilement des propriétés sédatives extrêmement puissantes de ce médicament, qui, d'après les résultats que j'ai pu observer, est infiniment supérieur à l'éther et au bromoforme. Il a donc sa place marquée au premier rang parmi les antispasmodiques déjà connus. L'élimination par voie pulmonaire est très rapide, et il n'y a aucun doute qu'il agisse localement en produisant une action anesthésique sur la muqueuse trachéale.

« Chez des sujets qui souffraient d'accès de toux spasmodique grippale, dont la persistance et l'intensité sont si pénibles, il suffit de 30 à 50 gouttes administrées dans un peu d'eau ou sous forme d'une mixture sucrée ou aromatisée pour arrêter très rapidement l'accès.

« A ce point de vue il faut bien faire attention que la sédation du phénomène toux ne pourra avoir lieu qu'à la condition expresse de se trouver en présence d'une quinte à caractère vraiment spasmodique. Il est, en effet, évident que si la toux a un caractère catarrhal, reconnaissant pour cause la nécessité d'évacuer des mucosités filantes éliminées par les glandes bronchiques, aucun médicament ne sera capable d'empêcher le phénomène. Mais, même dans ce cas, on constatera qu'après la crise d'expectoration, l'action antispasmodique se manifestera nettement en supprimant les quintes purement irritatives qui se produisent régulièrement après l'expectoration. La suppression de ces crises subintrantes, qui se multiplient quelquefois à petits intervalles pendant très longtemps, est un soulagement pour le malade.

« Je connais moins l'action anesthésique obtenue par inhalations : j'ai essayé, chez des sujets grippés dont je voulais ménager l'estomac, d'obtenir la sédation en faisant inhaler de l'*Æthone*, mais j'ai constaté que l'action, si elle était plus rapide, était moins profonde et surtout moins durable. Dans tous les cas, si l'on voulait utiliser les inhalations, je crois qu'il serait bon de faire exécuter au malade des aspirations très profondes, de manière à faire pénétrer les vapeurs dans les petites bronches. Sans cette précaution, l'action serait trop superficielle.

« L'application de l'*Æthone* au traitement des crises de coqueluche est certainement l'une de celles qui pourront le plus intéresser. »

L'étude pharmacodynamique de ce médicament nous montre que son action est triple :

1^o Il diminue l'excitabilité du centre respiratoire et du pneumogastrique, et c'est à ce titre qu'il est capable de modérer et d'entraver le processus réflexe bien connu qui constitue la toux ;

2^o Il agit sur les sécrétions, peut-être à titre de substitutif ; une petite portion s'élimine en effet par les bronches ;

3^o C'est un diurétique incontestable. Chez l'adulte, la diurèse provoquée par son ingestion est parfois très accentuée.

Son action ne se bornera donc pas à supprimer la toux, car il modifie la nature des sécrétions bronchiques ; enfin il contribue à éliminer les produits toxiques d'origine microbienne ou provenant d'un fonctionnement vicié des

cellules de l'économie, produits résorbés, surtout chez l'enfant, dans le tube digestif.

Il a donné d'excellents résultats dans toutes les formes de toux, mais spécialement dans la toux quinteuse, qui s'observe avec des caractères différents dans la *coqueluche*, la bronchite chronique, l'hystérie, les maladies du pharynx, de l'estomac, la tuberculose pulmonaire, les laryngites, l'asthme, etc.

Sous son influence, les quintes s'espacent et disparaissent. Il a, de plus, cet avantage, tout en calmant la toux spasmodique des personnes âgées, de *favoriser le sommeil*.

La sédation se produit d'ordinaire très rapidement, souvent aussi après l'usage prolongé du médicament.

La nécessité, pendant la deuxième période de la coqueluche, d'enrayer les accès de toux convulsive pour éviter des complications parfois redoutables, fait de ce médicament un remède avantageux pour lutter contre les accès ; les quintes de toux sont moins nombreuses, les vomissements diminuent, cessent. et dans tous les cas, la durée de la maladie est notablement diminuée (de moitié ou plus).

Ces propriétés contre la toux rendent donc l'orthoformiate d'éthyle aussi précieux pour le médecin que pour le malade. Il sera prescrit de préférence à tous les autres antispasmodiques, surtout chez les enfants, non seulement à cause de son efficacité, mais encore parce qu'il possède cet avantage appréciable *d'éviter les inconvénients et en particulier la toxicité des composés employés* (bromoforme, opiacés, etc...). jusqu'ici.

ADMINISTRATION, DOSES

L'orthoformiate d'éthyle soluble s'administre d'ordinaire par gouttes, qui se dissolvent facilement soit dans de l'eau sucrée, soit mieux dans un sirop. Il faut les diluer dans quatre ou cinq fois leur volume d'eau.

Il n'est pas prudent de prescrire des potions à base de ce médicament et l'on doit éviter de mettre l'Æthone en contact avec l'eau pendant un certain temps ; car il ne faut pas oublier que si les orthoformiates sont stables à l'air et au contact de la lumière, ils sont facilement dissociés en présence des acides dilués et même en présence de l'eau pure au bout d'un certain temps.

Pour les enfants, il l'administre comme nous l'avons vu à la dose de XV à XXX gouttes par prise suivant l'âge et le cas. Cette dose pourra être répétée jusqu'à cinq fois par 24 heures, soit jusqu'à 150 gouttes pour un enfant de 3 à 6 ans.

Pour les adultes, il faut prescrire XXX à L gouttes d'Æthone dans un peu d'eau sucrée ou de sirop de tolu additionné d'eau. Cette dose peut être répétée au besoin jusqu'à cinq fois dans la journée soit jusqu'à 250 gouttes en 24 heures.

On administre de préférence une dose au moment du

coucher et l'on pourra la renouveler dans la nuit, si besoin est.

Il est préférable de ne pas administrer le médicament pendant les crises, si les doses moyennes ne font pas céder les accès de toux, il faut donner rapidement les doses fortes, XXV gouttes chez l'enfant, L gouttes chez l'adulte, et même les augmenter. Les phénomènes de somnolence guideront le médecin. Il doit se rappeler que ce ne sont pas des phénomènes toxiques, mais seulement l'indice d'une action médicamenteuse intense.

Il y a intérêt à ne pas cesser trop rapidement le traitement après les résultats obtenus, car l'élimination du médicament est rapide et son action n'est pas très durable. Il faut donc maintenir le malade sous l'influence de l'Ethone pendant un certain temps, pour déterminer une sédation réelle de l'éréthisme nerveux.

CONCLUSIONS

Un certain nombre de composés, possédant des fonctions chimiques définies, sont doués de propriétés hypno-anesthésiques ou hypnotiques.

Parmi les plus importants, nous avons reconnu :

1° LES ÉTHERS D'ALCOOLS ;

2° LES ÉTHERS D'ALDÉHYDROLS ;

3° LES ÉTHERS CARBÉRINES ;

4° LES ÉTHERS ALKYLÉS DES ACIDES CARBONIQUES ET ORTHOCARBONIQUES.

Les chlorures d'éthyle et de méthyle rentrent dans le premier groupe.

Les chlorures de méthylène et d'éthylidène, ainsi que les accétals, doivent être rattachés au deuxième groupe.

Le chloroforme et le méthylchloroforme appartiennent au troisième groupe.

Le tétrachlorure de carbone doit être rangé parmi les éthers orthocarboniques, et le gaz phosgène parmi les éthers carboniques.

Cette conception permet d'expliquer la différence d'activité physiologique de ces différents dérivés chlorés des hydrocarbures.

Les carbonates alkylés, et en particulier le carbonate de

méthyle et le carbonate d'éthyle, jouissent de propriétés hypno-anesthésiques, mais leurs propriétés toxiques bulbaires s'opposent à ce qu'on les utilise en thérapeutique.

Les orthocarbonates alkylés jouissent également des mêmes propriétés, mais sont encore beaucoup plus toxiques que les carbonates.

Parmi les éthers des carbérines, l'orthoformiate d'éthyle et l'orthoacétate d'éthyle sont doués de propriétés hypnotiques ; et, étant donnée leur faible toxicité, peuvent être utilisés comme antispasmodiques proprement dits et même comme hypnotiques sans aucun inconvénient.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
G. POUCHET.

Vu : LE DOYEN,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
L. LIARD.

Orthoformiate d'éthyle.

20 min. après inhal. continue.

5 min. après inhalation.

Normal

PLANCHE I

Action de l'orthoformiate d'éthyle sur la circulation après inhalations ; phase d'excitation, phase d'hypnose.

Orthoformiate d'éthyle.

9- 15 min après inj.

10- Injection

Normal

PLANCHE II

Action de l'orthoformiate d'éthyle sur la circulation après l'injection intra-veineuse d'une solution à 5 0/00.
Injection de 100 cent. cubes.

